Haemodynamische Wirkung von Natriumnitroprussid im experimentell erzeugten cardiogenen Schock. Untersuchung an anaesthesierten Hunden.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Hanns Bölefahr
aus Bonn

Bonn 1980

Haemodynamische Wirkung von Natriumnitroprussid im experimentell erzeugten cardiogenen Schock. Untersuchung an anaesthesierten Hunden.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Hanns Bölefahr
aus Bonn

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. N. Hahn

2. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Schneider-Nedjabat

Aus der Experimentell-chirurgischen Abteilung,
Chirurgische Universitätsklinik, 5300 Bonn-Venusberg
Direktor: Prof. Dr. med. Stelzner

Druck: Richard Schwarzbold, Witterschlick b. Bonn

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Paula und Heinz in Dankbarkeit

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hahn für die Stellung des Themas und die geduldige Hilfe sowohl im praktischen als auch im theoretischen Teil der Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Neuhaus und Herrn Dr. Malotki für die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente.

Inhalt: Seite

A Einführung 5

1. Schock 5

a. Definition 5
b. Ursachen 6
c. Pathologie 7
d. Haemodynamische Veränderungen 9
e. Veränderungen der Coronarperfusion 10

2. Bisherige Therapieprinzipien 12

a. Medikamentös 13
b. Assistierte Zirkulation 17

B Allgemeiner Teil: Natriumnitroprussid 21

1. Geschichte 21
2. Chemie 22

a. Aufbau 22
b. Metabolismus 23
c. Toxizität 24

3. Wirkungsmechanismus 26
4. Einsatz und haemodynamische Auswirkungen 27

a. Experimentell 27
b. Klinisch 29

C Eigene Untersuchungen 33

1. Versuchsbeschreibung 33
2. Ergebnisse und Auswertung 39

Seite

a. 1. Versuchsphase (Normotension) 41
b. 2. Versuchsphase (Cardiogener Schock) 51
c. 3. Versuchsphase (Linksventrikulärer Bypass) 60

3. Diskussion 70

D Zusammenfassung 74

E Literaturverzeichnis 75

F Lebenslauf 92

A Einführung

1. Schock

Der cardiogene Schock wird in der Literatur übereinstimmend als schwere Komplikation nach akutem Myocardinfarkt bezeichnet. Die Häufigkeit dieses Ereignisses wird mit ca. 15 % bei einer durchschnittlichen Letalität von 80 % angegeben (122); das heißt, in der Bundesrepublik Deutschland starben 1974 ca. 8.000 Menschen an dieser Komplikation. Trotz mannigfacher medikamentöser Therapieversuche ist es bisher nicht gelungen, die Letalität bei cardiogenem Schock nach akutem Myocardinfarkt entscheidend zu senken.

a. Definition des Schocks

Das Thema Schock beschäftigt die Medizin seit über 100 Jahren. Zunächst stand die Makrozirkulation im Mittelpunkt des Interesses. So definierte zum Beispiel GROSS 1872 den Schock als "manifestation of the rude unhinging of the machinery of life" (50) (Manifestation der groben Zerstörung der Lebensmaschine). Über die Definition von BLALOCK, der den Schock 1940 als ein peripheres Kreislaufversagen betrachtete, bei dem es zu einer Diskrepanz von Gefäßquerschnitt und intravasalem Flüssigkeitsvolumen kommt (1o), schob sich eine Betrachtung der Mikrozirkulation im Schock in den Vordergrund. WIGGERS bezeichnete den Schock 1942 als ein Syndrom, bei dem es auf Grund der Reduktion des effektiven zirkulierenden Blutvolumens zu einer fortschreitend verminderten Zirkulation kommt, die in einem irreversiblen Kreislaufversagen endet (141). 1964 vertrat SIMEONE die Ansicht, daß die klinischen Symptome beim Schock dadurch zu erklären seien, daß das Herz-Minutenvolumen nicht ausreicht, um das arterielle Gefäßsystem bei suffizientem Druck mit Blut für einen adäquaten Blutfluß in Organen und Geweben zu füllen (126). Heute gilt als allgemeines Charakteristikum aller Schockformen die "Verminderung der nutritiven Kapillardurchblutung lebenswichtiger Organe mit Einschränkung des Sauerstoff- und Substrattransports sowie des Abtransports von Stoffwechselmetaboliten"(87).

Da eine alle Funktionsveränderungen umfassende Definition bisher nicht existiert, erscheint es sinnvoll, die klinischen Symptome neben die haemodynamisch-pathophysiologischen Erscheinungsformen zu setzen.

Die klinischen Symptome zeigen sich in Bewußtseinstrübung, motorischer Unruhe, feuchter Haut, schlecht gefülltem Puls und Oligurie sowie Hypotonie. Aus der Tatsache, daß sich die haemodynamisch-pathophysiologische Definition auf die Kreislaufperipherie beschränkt, ergibt sich, daß ein Schock unabhängig vom Herzminutenvolumen ist. Das Herzminutenvolumen kann erniedrigt (36, 53, 78), normal oder sogar erhöht (7, 22, 41) sein. Da das betroffene Organ des Schocks der Kreislaufperipherie zuzuordnen ist, steht gerade dieses für den therapeutischen Ansatz im Mittelpunkt. Für die Therapie im klinischen Bereich hat sich ferner eine Unterteilung des Schockbegriffs nach seinen Ursachen bewährt.

b. Ursachen des Schocks

Nach seinen Ursachen ist der Schock in folgende Formen zu unterteilen (137):

- hypovolämischer Schock -
- cardio-vaskulärer Schock -
- septischer Schock -
- anaphylaktischer Schock -
- neurogener Schock -
- Intoxikation und endokriner Schock -.

Unter den cardio-vaskulären Schockformen kommt dem cardiogenen Schock bei Herzinfarkt die größte Bedeutung zu. Als Störung der Herzfunktion kann er verursacht sein durch eine mechanische Störung entweder der Füllung oder der Entleerung des linken Ventrikels. Zur ersteren zählt die akute Herzbeuteltamponade durch Haemopericard oder Pericarderguß sowie die Lungenembolie. Die akute Entleerungsstörung kann bedingt sein durch Myocardinfarkt, den

BLEIFELDT (11) mit 58 % als häufigste Ursache eines cardiogenen Schocks angibt. Ferner durch Ruptur eines Klappensegels, einer Chorda tendineae, eines Papillarmuskels, des Ventrikelseptums, nach Myocardtiden unterschiedlicher Genese, nach cardio-chirurgischen Eingriffen, bei brady- oder tachycarden Rhythmusstörungen, bei angeborenen oder erworbenen Herzfehlern und bei Vorliegen intracardialer Thromben oder Tumoren (11). Zählt man die Herzrhythmusstörungen nach akutem Myocardinfarkt als Ursache für einen cardiogenen Schock hinzu, so ergibt sich ein Anteil von 74 % dieser Komplikation nach Myocardinfarkt (11). Wegen der quantitativen Bedeutung des Myocardinfarktes als Ursache für einen cardiogenen Schock beziehen sich die folgenden Ausführungen ausschließlich auf diese Genese.

c. Pathologische Veränderungen im cardiogenen Schock

Die mechanische Leistung des Herzens ist in erster Linie an das funktionstüchtige Myocard des linken Ventrikels gebunden. Beim Überschreiten eines bestimmten linksventrikulären Füllungsdruckes, der mit zunehmender Myocardschädigung früher erreicht wird, kommt es zum Abfall der Schlagarbeit des linken Ventrikels, während ein gesundes Myocard mit zunehmender praesystolischer Faserlänge mit einer Steigerung der Schlagarbeit reagiert (120). Dieser Zusammenhang ist im Frank-Starling-Mechanismus erklärt.

Die ultrastrukturellen Veränderungen im Myocard nach experimenteller Coronarligatur beginnen bereits nach 30 Sekunden. Es kommt zunächst zur Schwellung von Mitochondrien, dieser Vorgang führt innerhalb von 30 Minuten zum Verlust der Matrix und zur Bildung intramitochondrialer Granula. Nach 30 Minuten haben sich eine Dehnung sowie ein partieller Untergang der Myofibrillen eingestellt (63). Parallel dazu kommt es zur Azidose, zum Glykogenverlust sowie zur Abnahme der Phosphorylaseaktivität als Folge einer Umstellung von aerober auf anaerobe Energiebereitstellung nicht nur im betroffenen, sondern auch im perifokalen Bereich (68, 74).

Nach 6 - 8 Stunden ist die Ischaemiefolge lichtmikroskopisch sichtbar; es besteht eine zelluläre Desorganisation mit Fragmentierung und Verklumpung membranöser Strukturen (55). Zwei Tage nach Coronararterienverschluß sind die größten Veränderungen zu beobachten (11o). Im perifokalen Gewebe zeigt sich ein Absinken der Redox- und Enzymaktivitäten sowie ein Anstieg des Natrium- und Kaliumgehaltes und Änderungen der kontraktilen Funktion. POP et al. (1o9) beschreiben die Störung der Beweglichkeit der linken Kammerwand als Folge eines Infarktes als eine der Ursachen, die zur Verminderung der Förderleistung des Herzens führen. Relativ kleine akinetische Zonen mit einem Anteil von 2 - 3 % der linken Ventrikeloberfläche haben keine Einschränkung der Haemodynamik zur Folge. Die theoretisch zu erwartende Verminderung der Auswurfleistung des linken Ventrikels wird kompensiert durch einen Anstieg der Steifigkeit sowie eine Erhöhung des enddiastolischen Volumens des linken Ventrikels. Erst wenn die akinetische Zone mindestens 20 % der Oberfläche des linken Ventrikels beträgt, reichen diese Kompensationsmechanismen beim Zustand nach Infarkt nicht mehr aus. Bei von PAGE et al. (102) untersuchten Patienten ergab sich, daß bei 20 im cardiogenen Schock Verstorbenen mehr als 40 % des linksventrikulären Myocards geschädigt waren. Nur einer von 14 Patienten entwickelte trotz über 40 %iger irreversibler linksventrikulärer Myocardschäden keinen cardiogenen Schock. Nach ALONSO et al. (4) liegt die kritische Grenze für die Entwicklung eines cardiogenen Schocks bei rund 35 % irreversibel geschädigten linksventrikulären Myocards. HARNARAYA et al. (55) untersuchten 20 nach Infarkt verstorbenen Patienten, dabei ergab sich eine durchschnittliche Myocardschädigung von 46 %.

Demnach besteht eine Korrelation zwischen der anteiligen Größe des funktionslosen Myocards und den klinischen und haemodynamischen Schockparametern. Für die intravitale Feststellung des Ausmaßes des linksventrikulären Myocardausfalls bieten sich biochemische Parameter im Serum, besonders die Kreatininphosphokinase (12, 124, 144), die Laktatdehydrogenase, die Alpha-hydroxybutyrat-

dehydrogenase, die Aspertataminotransferase und die Phosphohexoisomerase (144) an.

d. Haemodynamische Veränderungen im cardiogenen Schock

Die Diagnose "cardiogener Schock" wird vorwiegend an Hand von klinischen Parametern unter Berücksichtigung von Blutdruck und Elektrokardiogramm gestellt. Nach Angaben des "National Heart and Lung Institute" (USA) liegt ein cardiogener Schock vor, wenn

1. der systolische arterielle Druck unter 90 mm Hg oder 30 mm Hg unter dem früheren Druck liegt und

2. Zeichen der reduzierten Organdurchblutung, wie Urinausscheidung unter 20 ml/h. und eine periphere Vasokonstriktion mit feuchter, kühler Haut vorhanden sind (132).

Haemodynamische Parameter durch invasive Meßmethoden wie zentralvenöser Druck sind somit weniger für die Diagnose, als für die Therapiewahl und die Verlaufskontrolle von Bedeutung.

Als Folge der myocardialen Schädigung kommt es zur Minderung des Herzminutenvolumens und des Schlagvolumens. Bei GUNNAR et al. (52) beträgt dieser Abfall der Herzleistung ca. 68 % resp. 50 % Der mittlere arterielle Blutdruck sinkt um ca. 30 % deutlich ab. Ein Anstieg der Herzfrequenz ist weder diagnostisch noch therapeutisch relevant. Der wichtigste Parameter ist wohl der cardiale Index: CI (l/min/m^2 KO). Sinkt dieser unter 2 l/min/m^2 KO bei Normovolaemie, so ist ein letaler Ausgang nahezu sicher. Zwischen erhöhtem zentralvenösem Druck und erhöhtem linksventrikulärem Füllungsvolumen besteht keine Korrelation (111). Für die Minderperfusion der Organsysteme ist ferner die Zunahme des peripheren Widerstandes um ca. 50 % verantwortlich (52).

e. Veränderungen der Coronarperfusion

Der coronare Blutfluß beim unter Ruhebedingungen schlagenden Warmblüterherzen beträgt 80 - 100 ml/min/100 g Herzgewicht (29), wobei 97 bis 99 % aus dem linken Ventrikel stammen (58). Nach HEISS et al. (58) beträgt der Anteil des Coronarsinusausflusses ca. 75 % des aus der Arteria coronaria sinistra stammenden Blutes. Nach anderen Autoren ist dieser Anteil 85 % (48). Der Sauerstoffverbrauch des unter Ruhebedingungen schlagenden Myocards beträgt 8 - 10 ml/min/100 g Herzgewicht (8). Der Coronardurchfluß wird bestimmt aus der Differenz zwischen dem arteriellen Druck und dem Druck im rechten Vorhof sowie durch den Widerstand des Coronarbettes. Dieser setzt sich zusammen aus dem Tonus der Gefäßmuskulatur und der Spannung des Myocards. Nur unter physiologischen Bedingungen ermöglicht der Tonus der Gefäßmuskulatur eine Regulation der coronaren Durchblutung bei vermehrtem O_2-Bedarf oder Verminderung des O_2-Angebotes. Während der coronar-wirksamen Diastole ist der Coronarwiderstand vernachlässigbar gering; das heißt, unter physiologischen Bedingungen ist die Coronardurchblutung durch den Gefäßtonus und den aorto-rechtsatrialen Druckgradienten bestimmt. Unter pathologischen Verhältnissen ändert sich die Lage, und zwar ausschließlich im Sinne einer Widerstandserhöhung der myocardialen Komponente. Die Coronarreserve von ca. 400 % der Ruhedurchblutung kompensiert bei intaktem Coronargefäßsystem diese myocardiale Widerstandserhöhung (133). Beim Vorliegen einer Myocardinsuffizienz auf Grund einer stenosierenden resp. obturierenden Coronarsklerose ist die Reserve aber eingeschränkt oder aufgehoben (17). RAFF et al. (114) untersuchten die Zunahme des Coronarwiderstandes bei durch maximale pharmakologische Vasodilatation ausgeschalteter vasaler Komponente. Dabei ergab sich, daß durch Erhöhung des linksventrikulären Spitzendruckes von 60 auf 150 mm Hg bei gleichbleibendem Perfusionsdruck der Coronarwiderstand um 79 % anstieg. Die Wandspannung als Maß für die innere Arbeit wird errechnet nach dem Laplace'schen Gesetz: $\sigma = \frac{P \cdot r}{2}$ (P = Innendruck, r = Radius). Daraus ergibt sich, daß sowohl bei Volumenbelastung (großer Ventrikeldurchmesser) als auch bei Druckbelastung erhöhte

Arbeit resp. erhöhter Sauerstoffbedarf entsteht (119). Weiterhin zeigten RAFF et al. (114), daß bei maximaler Coronardilatation, konstantem Aortendruck und Herzfrequenz aus einer Widerstandserhöhung um durchschnittlich 11 % bei Anstieg des enddiastolischen Druckes um 10 mm Hg eine Abnahme der Coronardurchblutung um ca. 20 % resultiert. Diese relativ hohe Durchblutungsabnahme muß mit zurückgeführt werden auf die gleichzeitige Druckzunahme im rechten Vorhof; dadurch wird der transcoronare Druckgradient vermindert. Eine Abnahme der Coronardurchblutung folgt ebenso bei Anstieg der Herzfrequenz, da die coronarwirksame Diastolendauer bei gleichzeitiger Verlängerung der Systolendauer pro Zeiteinheit abnimmt (119). Bei konstantem intraventrikulärem Druck und einer Steigerung des Perfusionsdruckes von 30 auf 70 mm Hg wird eine Abnahme des relativen Coronarwiderstandes um ca. 43 % erzeugt (113). Hieraus wird die Bedeutung des Aortendruckes für die Coronardurchblutung ersichtlich. Die hier aufgeführten einzelnen Parameter kommen bei Vorliegen eines cardiogenen Schocks klinisch nicht zur Geltung, da sie zueinander in Wechselbeziehung stehen. Im cardiogenen Schock nach Myocardinfarkt ist die vasale Komponente des Coronarwiderstandes relativ konstant. Die proximal von der Verschlußstelle gelegenen Gefäßabschnitte sind auf Grund der lokalen Regulation maximal dilatiert (17). Somit wird der abfallende Aorten- bzw. Perfusionsdruck zum wichtigsten Faktor der Coronardurchblutung (17). Ziel der Therapie des cardiogenen Schocks muß also sein, einen mittleren Aortendruck von 70 - 80 mm Hg zu halten, sowie den enddiastolischen linksventrikulären Druck soweit zu senken, daß sich beide Parameter im Sinne einer Coronarwiderstandsabnahme bzw. Perfusionszunahme ergänzen.

Das Myocard ist an einen aeroben Stoffwechsel gebunden. Coronardurchblutung und Sauerstoffangebot sind direkt korrelierbar. Normalerweise beträgt die O_2-Differenz zwischen Aorta und Sinus coronarius ca. 12 Vol. % (38); das heißt, daß unter Normalbedingungen bereits 60 - 65 % des angebotenen Sauerstoffs extrahiert sind. Das normal belastete Herz verbraucht 8 - 10 ml O_2/min/100 g Myocard (8, 16), das maximal belastete Herz 25 - 35 ml O_2/min/

100 g Myocard (67). Nach BRETSCHNEIDER et al. (18) ergibt sich der Sauerstoffverbrauch aus einer Formel, die als Zeitgrößen die Herzfrequenz, die Systolendauer und die Auswurfzeit, als Intensitätsgrößen den maximalen Ventrikeldruck, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und die maximale Druckanstiegsbeschleunigung, sowie als Kapazitätsgrößen das Ventrikelgewicht und das enddiastolische Ventrikelvolumen enthält. Durch eine Zunahme jeder dieser Faktoren erhöht sich der Sauerstoffverbrauch des Myocards.

Im Zustand der Hypoxie wird die Energiebereitstellung auf anaerobem Wege ermöglicht, die Glykolyse wird bis zum Zwanzigfachen gesteigert (71). Jedoch wäre eine Steigerung um ca. das Sechzigfache zum längeren Überleben nötig, was jedoch wegen des unzureichenden Enzymgehaltes der Herzmuskelzelle nicht möglich ist (72). Die Vermehrung der H-Ionen durch die gesteigerte Milchsäurebildung zieht eine intrazelluläre Azidose nach sich. Daraus folgt eine weitere energetische Verschlechterung; die dadurch bedingte weitere Abnahme der Herzdynamik führt über eine zusätzliche Coronarwiderstandserhöhung zur weiteren Abnahme der Coronardurchblutung.

2. Bisherige Therapieprinzipien

Versagen der Pumpfunktion des Herzens und dessen extreme Manifestation, der cardiogene Schock, bleibt die wichtigste Todesursache im Hospital nach akutem Myocardinfarkt. Die causale Therapie besteht in der Wiederherstellung der Strombahn. Aufgrund der Vielzahl der haemodynamischen Veränderungen, die durch einen cardiogenen Schock ausgelöst werden, ist es verständlich, daß eine medikamentöse Therapie hier nicht allzu erfolgreich war, da durch Medikamente jeweils einer dieser Parameter beeinflußt werden kann (73, 80, 91, 54). Um einen myocardialen Funktionsverlust zu vermeiden, weiß man nach klinischen Erfahrungen, daß dazu 6 Stunden nach Auftreten des Coronarverschlusses als Obergrenze gelten (20, 21). Diese Möglichkeit besteht jedoch nur bei Patienten, die bereits hospitalisiert sind und bei denen

dieTopographie sowie die morphologischen Veränderungen der Coronargefäße angiographisch dargestellt wird. Eine Unterstützung des Herzens kann nur effektiv sein, wenn die Druck- und/oder Volumenbelastung gemindert wird. Dadurch kommt es haemodynamisch zu einer Zunahme der Coronar- und Organperfusion. Pathologisch-anatomische Untersuchungen von PAGE et al. (102) zeigten, daß ein über 40 %iger irreversibler Verlust des linksventrikulären Myocards nicht mehr mit dem Leben vereinbar ist. Ferner konnte er zeigen, daß das Zentrum des infarzierten Bezirkes von einer Zone umgeben ist, in der das Gewebe weniger stark geschädigt ist. Ihr Schicksal und damit die endgültige Größe des infarzierten Bezirks hängen vom Schockverlauf ab. Untersuchungen von COX et al. (25) bestätigten den humanpathologischen Befund. Nach akuter Coronarligatur entstand zentral ein Bezirk mit Zerstörung der normalen Zellarchitektur und Verlust jeglicher Enzymaktivitäten, umgeben von einer Zone mit geschwollenen Mitochondrien, jedoch erhaltener Zellarchitektur. Die Charakteristika des zentralen Bezirks weiteten sich nach peripher hin aus. 18 Stunden nach Infarktereignis hatte er seine größte Ausdehnung erreicht.

a. Medikamentös

Durch pharmakologische Beeinflussung kann das Sauerstoffangebot an das Myocard erhöht werden. Dies geschieht durch Beeinflussung der vasalen und myocardialen Komponente des Coronarwiderstandes. Die intramyocardiale Wandspannung, die Kontraktionsgeschwindigkeit, die Herzfrequenz und die Druckvolumenarbeit sind die den Sauerstoffverbrauch bestimmenden Faktoren (128).

- Niedermolekulares Dextran:

LOEB et al. (81) behandelten 10 Patienten, deren zentral-venöser Druck unter 7 mm Hg lag, mit niedermolekularem Dextran; es überlebten 5 Patienten; obwohl es keine direkte Korrelation zwischen zentralvenösem Druck und zirkulierendem Blutvolumen gibt, scheinen sich dadurch Hinweise zu bestätigen, daß ca. 20 % der Patien-

ten mit cardiogenem Schock eine relative Hypovolaemie aufweisen (3). Die Volumenzufuhr sollte unter ständiger Kontrolle des zentralvenösen Druckes oder des Pulmonalarteriendruckes intermittierend erfolgen. Es ist kein Erfolg zu erwarten, wenn nicht nach Gabe von 500 ml eine Besserung eintritt (79, 82).

Untersuchungen von RATSHIN et al. ergaben nach Zufuhr von Dextran eine stärkere Steigerung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks als des Herzminutenvolumens (115). Durch eine intraarterielle Gabe von Vollblut konnte bei 12 von 25 Patienten der cardiogene Schock behoben werden, während dies nur bei 2 von 9 Patienten nach intravenöser Transfusion möglich war (49).

Die Abnahme des kontraktilen Myocards durch einen Herzinfarkt verursacht die Minderung des Herzminutenvolumens und damit den cardiogenen Schock. Es liegen daher Versuche nahe, eine Besserung der cardio-vasculären Situation zu erreichen, indem man das verbleibende Myocard stimuliert, oder aber die Restfunktion durch Herabsetzen des Austreibungswiderstandes optimal zu nutzen. Es handelt sich dabei um Pharmaka, die stimulierend oder hemmend auf die Alpha- und/oder Beta-Rezeptoren wirken.

- Norepinephrin (Noradrenalin):

Dieses natürliche myocardiale Katecholamin besitzt Alpha- und Beta-Rezeptoren-stimulierende Wirkung. In geringer Dosierung führt es zu einer Steigerung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens, sowie zu einer Erniedrigung des peripheren Widerstandes. Durch eine höhere Dosierung kommt es zu einer stärkeren Herzbelastung durch periphere Vasokonstriktion mit Anhebung des arteriellen Druckes (75). Die Zunahme der coronaren Perfusion bringt eine vermehrte Laktatextraktion mit sich (95). In vergleichenden Studien wurde bei mit Norepinephrin behandelten Patienten eine Letalität zwischen 60 % (9) und 83 % (122) verzeichnet.

- Isoproterenol:

als ausschließlich Beta-Rezeptoren-stimulierende Substanz hat positiv chronotrope, positiv inotrope und peripher vasodilatierende Wirkung. Die haemodynamischen Veränderungen gehen jedoch mit einer erheblichen Zunahme des myocardialen Sauerstoffverbrauchs einher. Lactatzunahme im Sinus coronarius deutet auf eine Zunahme der anaeroben Energiegewinnung hin (97).

Die Erfolge sind entsprechend gering: NAGER et al. (99) behandelten 26 Patienten mit cardiogenem Schock mit Isoproterenol; bei 7 Patienten konnte der cardiogene Schock vorübergehend gebessert werden, jedoch nur 4 Patienten überlebten. Bei gleichzeitiger Behandlung durch Isoproterenol mit Volumengabe verstarben 23 von 26 Patienten eines anderen Kollektivs (30).

- Dopamin:

ist ein Alpha- und Beta-Rezeptorenstimulator mit positiv inotroper und positiv chronotroper Wirkung. Im Bereich intestinaler Organe und der Niere kommt es zur Vasodilatation, Muskel- und Hautgefäße reagieren mit einer Vasokonstriktion (93). Dopamin bewirkt einen signifikanten Anstieg der Herzauswurfleistung, des arteriellen Mitteldrucks, ohne den Gefäßwiderstand zu verändern (19). Der Steigerung des Herzminutenvolumens entspricht eine Zunahme der Coronardurchblutung bei vermindertem coronarem Widerstand und gleichbleibendem diastolischen Aortendruck. LOEB et al. (83) therapierten 13 Patienten in cardiogenem Schock mit Dopamin; er beobachtete eine Zunahme des mittleren Aortendruckes um ca. 6 % und eine Zunahme des Herzminutenvolumens um 40 %. Dennoch verstarben 12 der 13 Patienten im cardiogenen Schock.

- Phentolamin:

ist ein Alpha-Rezeptorenblocker mit geringer positiv inotroper und positiv chronotroper Wirkung (93). Bei Patienten mit links-

ventrikulärem Versagen nach Myocardinfarkt ergab sich eine signifikante Zunahme des Herzindex bei signifikanter Abnahme des peripheren Widerstandes, des rechtsatrialen Druckes sowie des pulmonalen Kapillardruckes (106).

- Phenoxybenzamin:

als Alpha-Rezeptorenblocker bewirkt eine periphere Vasodilatation. Die beobachtete, gering positiv chronotrope und inotrope Reaktion beruht wahrscheinlich auf einer reflektorischen sympathischen Stimulation. Im cardiogenen Schock kam es bei Abfall des zentralvenösen Druckes bei 6 Überlebenden von insgesamt 17 Patienten zu einem gleichzeitigen Blutdruckanstieg (91).

- Digitalis:

Nach Gabe von Digitalis sahen GANDER et al. (37) bei 3 Patienten keinen und RATSHIN et al. (116) bei 7 Patienten im cardiogenen Schock nur eine vorübergehende positive Beeinflussung haemodynamischer Parameter. Eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion beobachteten SARNOFF et al. (121) nach Applikation von Acetyl-Strophantin in die linke Coronararterie von infarziertem Kaninchenmyocard. Cohn et al. (24) sahen 5 Minuten nach Injektion von Digoxin bei Patienten mit cardiogenem Schock einen Anstieg des arteriellen sowie des linksventrikulären enddiastolischen Druckes ohne wesentliche Zunahme des Herzminutenvolumens. Als Ursache wird ein zu peripherer Vasokonstriktion führender Digitaliseffekt vermutet. Kuhn (73) empfiehlt die Gabe von Digitalis nur, wenn Norepinephrin, Isoproterenol oder Volumenzufuhr ineffektiv waren. Die Dosierung sollte wegen der Gefahr der digitalis-bedingten Arrhythmien in kleinen Mengen erfolgen (94). MAROKO et al. (86) beobachteten eine Größenzunahme des experimentellen Myocardinfarktgebietes nach Gabe von g-Strophantin. Diese Tatsache spricht zusätzlich gegen eine routinemäßige Anwendung dieser Substanz.

- Thrombolytische Therapie:

Berichte über den Erfolg einer Lysebehandlung eines akuten Myocardinfarkts sind zur Zeit widersprüchlich (15, 57, 123, 138). WENDE et al. (140) wiesen experimentell die Verkleinerung der Infarktgröße um 50 % durch Streptokinase-Applikation gegenüber einer Kontrollgruppe ohne diese nach.

HAUSS et al. (56) sehen als primäre Ursache in der Pathophysiologie des Herzinfarktes nicht die Coronarthrombose, sondern zunächst einen Schub des coronar-sklerotischen Prozesses als Folge einer unspezifischen Mesenchymreaktion auf eine sklerogene Noxe. Durch diesen Schub wird eine Wandschädigung ausgelöst, die einerseits durch Intima-Oedem zu einem Durchblutungsmangel mit Herzmuskelnekrose, andererseits durch Endothel-Zellaesion zur Coronararterien-Thrombose führen kann. Daher empfiehlt er als Therapie des Herzinfarktes im Initialstadium möglichst innerhalb der ersten Stunden nach Infarkteintritt die Gabe von hohen Dosen (bis zu 2 g) Prednisolon. Es wurden 22 Patienten mit hohen Dosen Prednisolon und gleichzeitig Heparin behandelt. 4 davon verstarben, bei denen die Glucocorticoidtherapie 20 Stunden bis 6 Tage nach Infarkt-Eintritt begonnen wurde. Von den 18 Überlebenden kamen 5 mit schwerem cardiogenem Schock zur Aufnahme.

b. Assistierte Zirkulation

Liegt ein cardiogener Schock als Komplikation eines akuten Myocardinfarktes vor, dann steht die Aufrechterhaltung der Pumpfunktion des Herzens zunächst im Vordergrund, da 50 % dieser Patienten im Durchschnitt 10,2 Stunden nach Eintritt des Schockzustandes verstarben (122). GRIFFITH et al. (49) ermittelten eine durchschnittliche Überlebensrate von 87 %, wenn der cardiogene Schock innerhalb von 3 Stunden, von nur 24 %, wenn er später behoben wurde. Der Einsatz mechanischer Assistsysteme im cardiogenen Schock soll zunächst nur der Aufrechterhaltung vitaler Funktionen dienen.

Die Entwicklung mechanischer Assistsysteme beginnt mit der klinischen Erprobung der Herz-Lungenmaschine durch GIBBON et al. (42); ihr erstmaliger Einsatz zur Behandlung des cardiogenen Schocks erfolgte 1957 durch STUCKEY et al. (130). In der Folgezeit wurden in Abwandlung des Prinzips der totalen extracorporalen, cardiopulmonalen Zirkulation verschiedene Assistsysteme entwickelt, bei denen die biologischen respiratorischen Funktionen ausgenutzt und die mechanische Pumpe dem Herzen parallel geschaltet wurde. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Vorbelastung des linken Ventrikels, des sogenannten Preload.

Das Prinzip der diastolischen Augmentation beruht auf einer diastolischen Druckerhöhung in der Aorta, der eine aktive Verminderung des aortalen Widerstandes in der Systole vorausgeht; es resultiert eine Reduzierung der Nachbelastung, des sogenannten Afterload. Eine Einteilung der verschiedenen Assistsysteme kann nach dem Angriffspunkt in der Pathophysiologie des cardiogenen Schocks vorgenommen werden:

1. extracorporale, druckentlastende Systeme,
2. extracorporale, volumenentlastende Systeme,
3. extracorporale, kombinierte druck- und volumenentlastende Systeme,
4. implantierbare Assistsysteme.

Es würde sicherlich den Rahmen dieser Arbeit sprengen, auf Einzelheiten der diversen Systeme einzugehen. Hier soll lediglich einiges zum Links-Herz-Bypass gesagt werden, speziell zum linksventriculo-arteriellen Bypass (LVB).

Der linksventriculäre Bypass hat die Volumenentlastung des linken Herzens zum Ziel; er wird dem Herzen parallel geschaltet. Es resultiert eine Reduzierung der Vorbelastung. Die Retransfusion erfolgt mittels einer Pumpe in das arterielle System. Durch die Verminderung der Vorbelastung wird der intracavitäre und damit der intramyocardiale Druck des linken Ventrikels reduziert, die

Retransfusion erhöht den mittleren Aortendruck und damit den coronaren Perfusionsdruck. Der erste linksventriculo-arterielle Bypass wurde wahrscheinlich von SIRAK et al. (127) 1950 durchgeführt. 1966 wurden von GEDDES et al. (39) die transarterielle Kanülierung des linken Ventrikels ohne Thorakotomie zur Installierung eines Linksventrikel-Bypass angegeben. Es wurde bei Hunden der transaortale Zugang über die Arteria carotis gewählt mit anschließender aktiver Absaugung aus dem linken Ventrikel und Retransfusion des Blutes in die Arteria femoralis sowie zu einem kleinen Teil in den peripheren Anteil der kanülierten Halsschlagader. Während induziertem Kammerflimmern konnte ein kompletter Bypass aufrechterhalten bleiben. ZWART et al. (145) wählten zunächst ebenfalls den transaortalen Zugang zum linken Ventrikel, die Retransfusion erfolgte nach Schwerkraftentleerung der linken Herzkammer mit einer Roller-Pumpe. Unter den Bedingungen des Kammerflimmerns konnte bei Schafen bis zu 60 Minuten ein kompletter linksventrikulärer Bypass aufrechterhalten werden; der Blutfluß aus dem Sinus coronarius war unter diesen Bedingungen erhöht. 1970 berichten ZWART et al. (146) über die erstmalige klinische Anwendung bei Patienten mit cardiogenem Schock nach akutem Myocardinfarkt, die jedoch trotz vorübergehender Besserung der Haemodynamik während, bzw. unmittelbar nach Beendigung des linksventrikulären Bypass verstarben. Die Installierung des Bypass benötigte 20 bzw. 30 Minuten; bei beiden Patienten traten jedoch gastro-intestinale Blutungen auf.

Die Versuche von STANSEL et al. (129) bestätigten, daß mit Hilfe des transaortalen linksventrikulären Bypass unter den Bedingungen des Kammerflimmerns eine ausreichende Zirkulation bis zu 3 Stunden aufrecht erhalten werden kann. Der im Ramus interventricularis anterior gemessene Blutfluß zeigte sich sowohl bei schlagendem als auch bei flimmerndem Herzen unverändert.

MILLER et al. (88) wählten den transjugularen - transseptalen - transvalvulären Zugang zum linken Ventrikel. Während eine 12-stündige Perfusion beim Hund toleriert wurde, traten nach 36-

stündiger und 48-stündiger Assistierung rheologische Veränderungen mit einer Zunahme der Blutviscosität auf; keines der Tiere überlebte die längere Perfusionszeit. Im Bereich von Leber, Niere, Lunge und Myocard fanden sich morphologische Veränderungen, die vorwiegend in Haemorrhagien und Infarkten bestanden.

DE LARIA et al. (28) fanden durch Messungen der ST-Streckenhebungen im EKG eine Verkleinerung der myocardialen Ischaemiezone unter LVB. LEFFEMINE et al. (77) untersuchten unter anderem die Bluttraumatisierung nach 4-stündigem linksventriculärem Bypass mit einer Roller-Pumpe. Die Schädigung der Erythrozyten war wenig ausgeprägt und zeigten eine Rückbildungstendenz im weiteren Verlauf. Im cardiogenen Schock fanden sich eine Abnahme des myocardialen Sauerstoffverbrauches. Die zunächst beobachteten subendocardialen Blutungen sind nach Ansicht des Autors vermeidbar, wenn der linke Ventrikel nicht leergepumpt wird, sondern sich durch Schwerkraft entleert.

Von MILLER et al. (89) wurde ein linksatrialer und ein links-ventrikulärer Bypass hinsichtlich des Blutflusses im Sinus coronarius und des myocardialen Sauerstoffverbrauches miteinander verglichen. Beide Parameter zeigten unter den Bedingungen des LVB eine deutliche, jeweils signifikante Veränderung bzw. Abfall, die vom Bypass abhängig waren.

B Allgemeiner Teil: Natriumnitroprussid

Die Substanz Natriumnitroprussid besitzt eine ausschließlich blutdruck-senkende Wirkung durch innervationsunabhängige Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur.

1. Geschichte

Während des Metabolismus der Substanz Natriumnitroprussid wird Cyanid und Rhodanid (13) freigesetzt; sie schien zu Suizidversuchen geeignet. Daher war der klinische Einsatz lange Zeit suspekt. Die Wirkung von Natriumnitroprussid wurde zuerst 1886 von HERMANN (59) beschrieben, der die toxische Wirkung der Freisetzung von Cyanid im Organismus zuordnete. JOHNSSON zeigte 1929 (64) tierexperimentell auf, daß dies nicht der Fall war. Er machte klar, daß die Ergebnisse früherer Arbeiten auf der Verabreichung großer, letaler Dosen beruht, und daß die Wirkung kleiner Dosen unterschiedlich ist, bzw. durch die Gabe großer Dosen verdeckt wurde. Er vertrat die Ansicht, daß die nach akuter Gabe von Nitroprussid zu beobachtenden Vergiftungserscheinungen im wesentlichen auf eine durch den rapiden Blutdruckabfall bedingte cerebrale Ischaemie zurückzuführen sind: nach hohen Dosen erfolgte der Tod der Tiere, bevor Cyanid im Blut und Gewebe nachweisbar war. HILL und Mitarbeiter berichteten 1942 (6o) über einen Suizidversuch einer Krankenschwester mit 5 g dieser Substanz. Erst PAGE und Mitarbeiter (103) konnten in ausgedehnten biochemischen und pharmakologischen Experimenten die Bedenken ausräumen. Der hypotensive Effekt von Natriumnitroprussid beruht auf der den Nitraten nahestehenden Nitrosogruppe, ist aber 50- bis 100-fach stärker als diese. Das Verhältnis der blutdrucksenkenden zur toxischen Dosis beträgt 1 : 10 (64). Seit Anfang der 50er Jahre steht Natriumnitroprussid damit als wirksames blutdrucksenkendes Mittel zur Verfügung.

2. Chemie

a.: Aufbau:

Natriumnitroprussid ist eine hydrierte Eisen-penta-cyanoverbindung $Na_2 (CN)_5NO.2 H_2O$

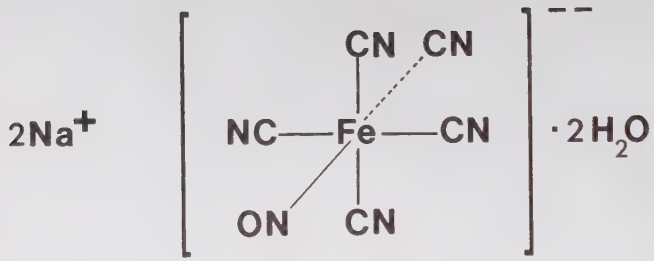


Abb. 1:

Strukturformel von Natriumnitroprussid

Sie wird hergestellt durch die Einwirkung von 30 %iger Nitrosäure auf Ferri- oder Ferrocyanid. Die weitgehend stabile Lösung widersteht der Oxydation in neutralem oder saurem Milieu (125). Natriumnitroprussid hat ein Molekulargewicht von 297,91 und erscheint in Form von rhombischen roten Kristallen. Das spezifische Gewicht ist 1,72; die Löslichkeit beträgt 40 g in 100 ml Wasser bei 16 ° C (61). Wässrige Lösungen sind lichtempfindlich; bei Lichteinfluß verändert sich die Farbe von Braun auf Blau als Folge der Oxydation von dreiwertigem zu zweiwertigem Eisen (135). Im klinischen Labor ist die Substanz bekannt für ihre Farbreaktion mit Azeton und Aldehyden (92).

b. Metabolismus

Die peripher vasodilatierende Wirkung von Natriumnitroprussid ist an das freie Nitroprussid-Radikal gebunden (103). Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 2 Minuten (1). Der genaue Abbaumechanismus ist unbekannt. HILL untersuchte in vitro die Abbaugeschwindigkeit von Natriumnitroprussid. In Anwesenheit von tierischem Gewebe kommt es innerhalb von Minuten zum Abbau (6o). Für diesen Schritt scheint bei Kontakt mit roten Blutkörperchen oder Gewebe eine Interaktion des Eisens und der Sulfhydrilgruppen verantwortlich zu sein (103). Dabei wird das aktive Radikal in Cyanid umgewandelt. Wie HILL in vitro an enteiweißten Blutfiltraten und über weite pH-Bereiche nachwies, erfolgt die Freisetzung von Cyanid beim Abbau von Natriumnitroprussid auf nichtenzymatischem Wege (6o). Cyanid wird durch das in der Leber vorhandene Enzym Rhodanase bei Anwesenheit von mobilem Schwefel aus dem Aminosäurestoffwechsel zu Thiocyanat (76). Thiocyanat hat eine Halbwertszeit von nahezu einer Woche; es wird fast ausschließlich durch die Niere ausgeschieden (103). Ein Teil des Thiocyanats wird durch Thiocyanat-Oxydase in den Erythrocyten zu Cyanid reoxydiert (45, 46, 107). BOXER und RICHARDS konnten aufzeigen, daß ein dynamisches Gleichgewicht zwischen diesen beiden Verbindungen besteht, bei starkem Überwiegen des Thiocyanat (14). VERSEY et al. (139) behandelten Patienten während orthopädischer Eingriffe mit Natriumnitroprussid; es wurde der Blutdruck auf 60 mm Hg systolisch konstant gehalten. Die mittlere Dosis betrug 279,56 µg/kg KG bei einer Infusionsdauer von durchschnittlich 57,81 Minuten. Es resultierte ein geringer mittlerer Anstieg der Thiocyanatkonzentration von 9,4 auf 10,16 µg/100 ml, während der Cyanidspiegel im Mittel von 15,5 auf 66 µg/100 ml deutlich anstieg. Ein großer Teil des Cyanids wurde in die Erythrocyten aufgenommen. Nach Gabe von 5 mg Hydroxycobalamin i.v. sank die Cyanidkonzentration in den Erythrocyten trotz weiterer Zufuhr von Natriumnitroprussid. Hydroxycobalamin hat sich in Tierversuchen (MUSHETT et al., 98) und bei Menschen (LUTIER et al., 84) als wirksames Antidot gegen

Cyanid erwiesen. Es erscheint daher sinnvoll, vor Anwendung von Natriumnitroprussid große Dosen von Hydroxycobalamin zu geben (139). Die schnelle Aufnahme von Cyanid in die Erythrocyten vermag den Sauerstofftransport durch Hemmung der Carboanhydrase zu beeinflussen (62). Thiocyanat scheint zudem die Jodspeicherkapazität der Schilddrüse zu hemmen (100).

c. Toxizität

Nebenwirkungen bei der Gabe von Natriumnitroprussid sind auf zu schnelle Senkung des Blutdruckes zurückzuführen. Diese verschwinden mit Verlangsamung oder Absetzen der Infusion und treten bei Wiederbeginn der Infusion in kleineren Dosierungen nicht wieder auf (44, 65, 35).

Vergiftungserscheinungen sind Müdigkeit, Erbrechen, Schwindel und Appetitlosigkeit, gefolgt von Desorientiertheit, Psychosen und Spasmen. Sie beginnen bei Thiocyanatplasmaspiegeln von 5 - 10 mg/100 ml. Letaler Ausgang ist bei Thiocyanatplasmaspiegeln um 20 mg/100 ml zu erwarten (27). In hohen Dosen (2 - 5 mg/kg KG) bei Hunden wirkt Natriumnitroprussid als tetanisches Gift; es ruft Tremor, erschwerte Atmung, Erbrechen, Steifheit und Krämpfe hervor (33).

Als Begleiterscheinung bei Senkung des Blutdruckes wurden Änderungen der Pulsfrequenz beschrieben; im allgemeinen eine Steigerung, gelegentlich sehr ausgeprägt (103, 92, 134). Nach TAYLOR et al. (134) stieg die Pulsfrequenz nach Natriumnitroprussid jedoch nicht so ausgeprägt wie bei anderen hypotensiven Medikamenten. Einer der großen Vorteile in der Anwendung von Natriumnitroprussid liegt in der sehr geringen Toxizität: es gibt keine nachwirkenden Begleiterscheinungen bei kurzzeitiger Anwendung von Natriumnitroprussid in richtiger Dosierung.

PAGE et al. (103) berichten über keine schädlichen Wirkungen bei i.v. Gabe bis zu 14 Tagen. GIFFORD et al. (44), die Natriumnitroprussid bis zu 8 Tagen und KATZ und WOLFF (65), die Natriumnitroprussid bis zu 32 Tagen anwandten, bringen Nebenerscheinungen mit einer zu schnellen Infusion und dem damit verbundenen raschen Blutdruckabfall in Zusammenhang, aber nicht mit der Giftigkeit der Substanz. Der einzige Bericht über toxische Nebenwirkungen von Nitroprussid liegt von NOUROK et al. (100) vor, sie beschreiben die Entwicklung von Hypothyreoidismus bei erhöhtem Serumthiocyanatspiegel von 9,5 mg/100 ml bei einer Patientin mit schwerer Niereninsuffizienz, der das Medikament in einer Gesamtmenge von nahezu 3.900 mg über 21 Tage verabreicht wurde. Hypothyreoidismus und Thiocyanatspiegel waren nach Anwendung einer Peritonealdialyse rückläufig. Eine schwere Niereninsuffizienz verstärkt die Retention von Thiocyanat. Die Clearance von Thiocyanat ist schon normalerweise gering, noch geringer jedoch bei Nierenerkrankungen (103, 100). Die Entwicklung des Hypothyreoidismus scheint auf eine Hemmung der Jodspeicherkapazität der Schilddrüse durch Thiocyanat zurückzuführen zu sein.

GIFFORD et al. (44) verabreichten 10 Patienten während hypertoner Krisen bis zu 8 1/2 Tagen Nitroprussid; der höchste Thiocyanatspiegel lag bei 2,4 mg/100 ml. PAGE et al.(103) gaben Natriumnitroprussid einem Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung über 14 Tage i.v.. Die Medikation wurde abgesetzt, nachdem der Thiocyanatspiegel auf 12,6 mg/100 ml gestiegen war, obwohl hier keine schädigenden Effekte beobachtet wurden.

Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß bei fortgesetzter oraler Applikation bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöhte und verlängerte Thiocyanatspiegel vorkamen. PAGE et al. (103) setzten als obere vertretbare Grenze einen Blutthiocyanatspiegel von 8 - 12 mg/100 ml. WILBRANDT et al. (142) untersuchten bei 6 Patienten vor und während der Natriumnitroprussidanwendung die Nierenfunktion mittels Clearance-Methode. Es konnte bei 5 Patienten

selbst bei einer Inulinclearance von nur 5,75 ml/min keine eindeutigen Veränderungen festgestellt werden. Nur bei einem Fall kam es zu einer eindeutigen Abnahme der Inulin- und PAH-Clearance.

PAGE et al. (103) beobachteten in tierexperimentellen Untersuchungen keine Veränderungen der maximalen Tubulusresorption - und - Urinexkretionsfähigkeit. Ratten, denen größere Mengen von Natriumnitroprussid über ein Jahr gegeben wurden, zeigten bei der Autopsie keine Gewebsveränderungen. Natriumnitroprussid hat jedoch einen hemmenden Effekt auf den Vitamin-B-12-Stoffwechsel. Daher erscheint dessen Anwendung gefährlich zu sein bei Patienten mit niedrigem Plasma-B-12-Spiegel und eingeschränkter Leberfunktion (139). Die Unschädlichkeit der Anwendung von Natriumnitroprussid bei Schwangeren, Stillenden und Kindern konnte bisher nicht erwiesen werden. Die Anwendung sollte bis zu deren Beweis unterbleiben.

3. Wirkungsmechanismus

Natriumnitroprussid hat einen hypotensiven Effekt, der den der Nitrite um das 50- bis 100-fache übertrifft (64). Der Wirkungsmechanismus des Natriumnitroprussid ist nicht genau bekannt (142). JOHNSON (64) und PAGE et al.(103) vermuten eine weitgehend innervationsunabhängige Lähmung der glatten Gefäßmuskulatur, wobei PAGE et al(103) besonders die Fe-NO-Gruppe für die Wirkung verantwortlich macht. Da der Abbau mit einer gewissen Verspätung einsetzt, die blutdrucksenkende Wirkung jedoch unmittelbar erfolgt und nur kurz andauert, kann der Abbau für die Wirkung nicht von Bedeutung sein (103). Die These der weitgehend innervationsunabhängigen Lähmung der glatten Gefäßmuskulatur wird unterstützt durch die Untersuchung von GEMEINER et al. (40). Danach hat Natriumnitroprussid keinen Effekt auf systolischen und enddiastolischen Ventrikeldruck, maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, Auswurfleistung und errechnete Wandstarrheit des isolierten Rattenherzen mit konstanter Frequenz, Preload und Afterload. Dagegen zeigte sich an einer mit Noradrenalin kontrahierten, isolierten Rindervene eine dosisabhängige Relaxation durch Natriumnitroprussid in

Konzentrationen von 5 bis 1000 mg. Somit hat Natriumnitroprussid keinen Einfluß auf die Myocardkontraktion, sondern führt zu einer venösen Relaxation.

Auch nach JOHNSSON (64) und FRANCIOSA et al. (35) gibt es keinen Hinweis darauf, daß Natriumnitroprussid auf das autonome Nervensystem eine Wirkung zeigt oder daß sie über dieses vermittelt wird.

Versuche von BASTRON et al. (6) an isolierten Hundenieren ergaben, daß Natriumnitroprussid nur einen geringen vasodilatatorischen Effekt auf das Nierengefäßsystem hat. Es bietet daher der Niere keinen Schutz gegen eine Ischaemie, welche mit einer Hypotension verbunden ist. Auf den schwangeren und nicht-schwangeren Uterus bei Hunden sowie auf der Duodenum hat Natriumnitroprussid in blutdrucksenkenden Dosen keine Wirkung (103).

4. Einsatz, Dosierungen und haemodynamische Auswirkungen

a. experimentell

Es liegen vielfache tierexperimentelle Untersuchungen der Wirkung von Natriumnitroprussid vor. ROWE et al. (118) untersuchten die Wirkungen auf den coronaren Blutfluß und den myocardialen Metabolismus bei narkotisierten Hunden. Danach reduziert Nitroprussid den systemischen, pulmonalen und Coronarwiderstand bei Anstieg der Herzauswurfleistung um 30 % und des coronaren Blutflusses. Es kommt gleichzeitig zu einem Anstieg des O_2-Verbrauchs des linken Ventrikels. Bei Absetzen der Infusion kehren die Werte zu den Ausgangswerten zurück.

Im experimentellen akuten Myocardinfarkt bei Hunden wiesen FRANCIOSA et al. (34) nach, daß durch die Infusion von Natriumnitroprussid die Funktion des linken Ventrikels verbessert werden konnte und daß trotz eines 33 %igen Abfalls des arteriellen Mit-

teldrucks ein deutlich erhöhter totaler Blutfluß im Coronarsinus resultierte.

Die durchschnittliche Dosis bei anaesthesierten Hunden in einem Experiment von PAGE et al. (103) lag bei 2,5 µg/kg KG i.v.. Dabei kam es bei 20 Hunden zu einem mittleren Blutdruckabfall von 57 mm Hg. Herzfrequenz und Atmung änderten sich wenig. Auch bei wiederholter Anwendung war eine Tachyphylaxie nicht zu beobachten. Unterbindungen der Arteria hepatica hatten keinen Einfluß auf die Natriumnitroprussid-Wirkung. Vagotomie oder die Gabe von Atropin beeinflußten die induzierte Blutsenkung nicht. Bei den gesunden Hunden resultierte bei Verabreichung von Natriumnitroprussid ein leichter Anstieg der PAH-Clearance. Die Abnahme des Nierengefäßwiderstandes ist relativ größer als der arterielle Blutdruckabfall. KEANEY et al.(66) haben in einer Untersuchung an Pavianen den cerebralen Blutfluß, die cerebrale O_2-Aufnahme und die Wasserstoffionenkonzentration im Liquor gemessen. Der mittlere Blutdruck sollte unter 40 mm Hg liegen. Bei 4 von 8 Tieren wurden allerdings steigende Dosen Nitroprussid (4,3 - 9,5 mg/kg KG/h), Kopfhochlagerung, positiv-expiratorische Beatmung und Practolol benötigt, um den Blutdruck bei den geforderten Werten zu halten. Der cerebrale Blutfluß blieb anfänglich unverändert, die cerebrale O_2-Aufnahme sank jedoch, es entwickelte sich eine ausgeprägte Liquorazidose. Die Blutdruckwerte stiegen nach Absetzen der Infusion nicht wieder an. Bei den anderen vier Tieren mit gleichen Ausgangswerten zeigte sich jedoch eine zufriedenstellende Reaktion auf Nitroprussid. Der cerebrale Blutfluß sank leicht ab, die O_2-Aufnahme blieb jedoch konstant; es entwickelte sich keine Azidose des Liquors, die Autoregulation war ungeachtet dessen während der posthypotonen Phase aufgehoben. Sie setzte jedoch in den folgenden 100 Minuten wieder ein. Der Zeitverlauf der Rückkehr zur Autoregulation könnte vermutlich weniger mit dem Metabolismus des Nitroprussid erklärbar sein, sondern mit einer unentdeckt gebliebenen extrazellulären Azidose.

ROSS (117) infundierte 10 narkotisierten Hunden Natriumnitroprussid in Dosierungen von 0,5 bis 60 µg/kg/min und beobachtete unterschiedliche hypotone Reaktionen. Gewöhnlich sanken systolischer und diastolischer Blutdruck, gelegentlich kam es nur zu einem diastolischen Druckabfall. Der zentralvenöse Druck sank in Abhängigkeit mit dem Abfall des arteriellen Druckes. Die Herzauswurfleistung stieg bei allen Tieren um 10 - 90 %. Der Blutfluß in der Arteria mesenterica, der Arteria femoralis und den Coronararterien stieg mit mäßigen Infusionen von Nitroprussid. Bei extremer Hypotension sank der periphere Flow unter die Kontrollwerte. Eine Tachcardie fiel bei 7 von 10 Hunden auf. Alle Werte kehrten innerhalb von 2 - 10 Minuten nach Absetzen der Infusion zu den Kontrollwerten zurück. Die myocardiale Kontraktion blieb unbeeinflußt.

b. klinisch

In der Klinik wird Natriumnitroprussid erst eingesetzt, nachdem PAGE et al. (103) 1955 in ausgedehnten biochemischen und pharmakologischen Experimenten Bedenken gegenüber dieser Substanz ausgeräumt hatten. Die klinische Anwendung erfolgt zum Zwecke:

a) einer intraoperativen Blutdrucksenkung:

Nitroprussid ist ein gut steuerbares Hypotensivum, dessen Wirkung unmittelbar einsetzt, bei sofortiger Rückkehr zur normalen Kreislaufsituation nach Stop der Infusion. Es herrschen gute Operationsbedingungen durch Abfall des arteriellen Druckes, des peripheren Widerstandes und des zentral-venösen Druckes (trockenes Operationsgebiet) (70, 143). Die unmittelbare Rückkehr zu Ausgangswerten nach Absetzen der Infusion erlaubt eine Blutstillung unter normalen Druckverhältnissen (70). STYLES et al. (131) beobachteten bei anaesthesierten Patienten einen Anstieg des Herzminutenvolumens um ca. 850 ml/min, 120 Sekunden nach Absetzen der Infusion kehrten die Werte zu 90 % auf Ausgangswerte zurück. TUTZEL (135) berichtet über den Einsatz bei Nephrektomie

(85), Cystektomie (65), Prostatektomie (65), in der Kopf- und Halschirurgie (131) und bei Beseitigung eines Phaeochromocytom (101).

b) der Hochdruckbehandlung:

Eine ausführliche Studie über die Anwendung von Nitroprussid bei Hochdruckkrisen legten WILBRANDT et al. (142) vor: sie erreichten bei 23 Patienten mit Hochdruckkrisen im durchschnittlichen Alter von 29 Jahren nach 32 Minuten Blutdruckwerte um 150/9o mm Hg; die hierzu erforderliche Menge von Nitroprussid lag bei 10,9 mg im Durchschnitt. Zur Konstanterhaltung waren Mengen von 0,16 mg /min nötig. Durch zu rasche Blutdrucksenkung kann es zu vorübergehenden neurologischer Symptomatik kommen (136, 142). Auch MANI (85) berichtet über positive Erfahrungen bei der Behandlung der Hypertonie: es kam zu keiner toxischen Erscheinung bei maximal 48-stündiger Behandlung. PAGE et al. (103) konnten bei Patienten mit hypertensiver Encephalopathie den Blutdruck mit Dosierungen zwischen 15 und 500 ug/min bis zu 15 Tagen auf normaler Höhe halten, verbunden mit einem Verschwinden der Symptome. Es kommt laut KORNHAUSER et al. (69) bei Patienten ohne cardiale Insuffizienz dabei zu keiner Stimulation der Herzleistung, bei Herzversagen jedoch wird die Herzleistung gesteigert, bei verringertem myocardialem O_2-Verbrauch. Wenig positive Erfahrungen liegen vor bei Behandlung von hypertensiver Encephalopathie (103, 85, 101), Phaeochromocytom (101, 65) intracerebraler oder subarachnoidaler Blutung, schweren Verbrennungen (44) oder medikamentenbedingten Hochdruck (65). Die Wirkung setzt innerhalb von 30 - 60 Sekunden ein (26), die längste Dauer der Behandlung mit Natriumnitroprussid, über die berichtet wird, liegt bei 32 Tagen (65).

c) Low-output-Syndrom:

Annähernd gleiche Berichte über die Wirkung von Nitroprussid bei Behandlung von Patienten mit Low-output-Syndrom bei Myocardinfarkt oder Cardiomyopathie liegen von verschiedenen Autoren vor:

COHN et al. (23) stellen einen Patienten in cardiogenem Schock mit therapieresistenter Linksherzinsuffizienz auf Grund einer Coronarinsuffizienz vor. Dieser Patient erhielt eine 21-tägige Infusion von Nitroprussid sowie Nitrate oral. Die Herzgröße kehrte zur Norm zurück. Haemodynamische und klinische Störungen traten jeweils dann auf, wenn die Infusion abgesetzt wurde.

Natriumnitroprussid bewirkt bei akutem Myocardinfarkt mit Low-output-Syndrom oder cardiogenem Schock eine Verbesserung der Herzauswurfleistung bei einer Verringerung des aortalen Mitteldruckes (=afterload) um 15 mm Hg (51) bzw. 15,5 % (35). Das Herzminutenvolumen steigt von 2,98 auf 5,3 l/min (51), der cardiale Index von 1,71 auf 2,25 l/min/m^2 (105). Dadurch erfolgt eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (=pulmonary capillary wedge pressure = preload) von 32,2 mm Hg auf 17,2 mm Hg (51), bzw. von 27 mm Hg auf 19 mm Hg (105). Klinisch zeigt sich eine Verbesserung der Diurese und der Natriumausscheidung (51) sowie Besserung des Lungenoedems und Verschwinden oder Abnahme von ventrikulären Extrasystolen (138), damit eine günstige Beeinflussung des gesamten klinischen Status (104).

d) <u>weitere Anwendungsgebiete:</u>

Weitere Erfahrungen liegen vor mit Anwendung bei schwerer Mitralinsuffizienz. Die Reduktion des afterload führt zu einem Anstieg des Schlagvolumens durch Senkung des mittleren arteriellen Druckes und dadurch zu einem Absinken des Pendelblutvolumens von 57 % auf 42 %, Senkung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes von 16,7 mm Hg auf 9,3 mm Hg bzw. des enddiastolischen Volumens von 90 ml auf 77 ml (47). Bei Aorteninsuffizienz konnten MILLER et al. (90) ebenfalls eine Senkung des Pendelblutvolumens und damit eine Besserung des klinischen Status beobachten.

Positive Erfahrungen wurden gemacht bei renaler Angiographie (92) sowie bei Behandlung eines Hypertonus bei Phaeochromocytom, welcher zunächst mit Phentolamin erfolglos bekämpft wurde (85).

PALMER et al. (104) haben über 350 Fälle von Nitroprussidanwendung berichtet; er hatte dabei keinen Fall von Therapieversagen. Lediglich ein einziger Bericht über eine Resistenz gegenüber Nitroprussid liegt von PIEPER et al.(108) vor. Es handelte sich um einen 44-jährigen Patienten mit Hochdruckencephalopathie, Myocardinfarkt und Niereninsuffizienz. Trotz maximaler Dosierung von 500 µg/min erfolgte keine Blutdrucksenkung. Toleranz ergab sich nur bei einem Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Hexamethonium (103). EPPENS (32) berichtet über die Entwicklung einer Tachyphylaxie bei jüngeren, besonders männlichen Patienten in Anaesthesie mit N_2O, Pethidine und Pancuronium. Beim Zusetzen von Halothan zum Atemgas trat dieses Phänomen, ebenso wie bei KATZ et al. (65) nicht mehr auf. Ältere Patienten scheinen dabei empfindlicher auf die Gabe von Natriumnitroprussid zu reagieren (92).

WILBRANDT et al. (142) fordern für die Applikation von Natriumnitroprussid einen zentral-venösen Zugang, da bei peripherem Zugang bei Lagewechsel des Patienten - es handelt sich häufig um unruhige Patienten - es distal der Punktionsstelle durch Drosselung der Vene zu einer Kumulation der Substanz kommen kann, die sich dann bei erneutem Lagewechsel plötzlich in den Kreislauf entleert. Dieses kann einen plötzlichen Abfall des Blutdruckes auf nicht mehr meßbare Werte nach sich ziehen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt, ebenso wird bei Einstellung des Blutdruckes eine ständige Kontrolle desselben gefordert. Die Infusionsflasche, und bei geringen Infusionsmengen ggf. auch das transparente Infusionsbesteck, muß wegen der Lichtempfindlichkeit der Substanz durch lichtundurchlässige Folie abgedeckt sein. Ein System, welches eine sehr genaue Dosierung ermöglicht, ist zwingend erforderlich (z.B. Tekmar perfusor ^{R}).

C Eigene Untersuchungen

Versuchsbeschreibung:

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluß von Natriumnitroprussid (NPN) auf die haemodynamische Situation im Zustand des durch experimentell erzeugte partielle Myocardischämie hervorgerufenen cardiogenen Schocks bei Hunden zu untersuchen. Besonders interessiert dabei die Durchblutung der Coronararterien. Es wurden 3 Stadien gewählt:

1. Versuchsphase - Normotension
2. Versuchsphase - cardiogener Schock
3. Versuchsphase - cardiogener Schock unter Zuschaltung eines linksventrikulären Bypass

Folgende Parameter wurden gemessen:

1. MAP = mittlerer Aortendruck
2. CBF = Flow in der Arteria coronaria sinistra (ramus circumflexus)
3. AFBF = Flow in der Arteria femoralis
4. LVSP = linksventrikulärer systolischer Druck
5. LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck
6. dp/dt_{max} = maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit als Meßgröße für Veränderungen in der Kinetik des linken Ventrikels.

Von insgesamt 12 Versuchen mit Bastard- und Rassehunden beiderlei Geschlechts und einem Körpergewicht zwischen 9,5 und 37 kg waren 10 Versuche auswertbar, da 2 Hunde bei Thorakotomie resp. beim Anlegen der Coronararterienligaturen durch nicht zu behebendes Kammerflimmern ad exitum kamen.

Die Herzfrequenz sowie die Ischämie-Reaktion des Myocards nach Ligatur der Coronararterien wurden anhand der Ableitung III des EKG abgelesen. Die Registrierung des mittleren Aortendruckes

(MAP) erfolgte elektro-manometrisch in mm Hg mit einem Elektromanometer (A). Der linksventrikuläre systolische Druck (LVSP) und enddiastolische Druck (LVEDP) wurden über ein Kathetertipmanometer (B) gemessen. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) wurde aus der Ventrikeldruckkurve bei einer Zeitkonstante von 0,1 ms gebildet.

Der Blutfluß im ramus circumflexus der li. Coronararterie (CBF) und in der Femoralarterie (AFBF) wurde mit jeweils einem, den anatomischen Verhältnissen angepaßten Flowmeßkopf (C) elektromagnetisch gemessen und auf einem Direktvielfachschreiber (D) registriert. pH, Base-excess, Standard-Bicarbonat und pCO_2 wurden mit dem Gerät nach Astrup (E), pO_2 mit dem Gerät von L. Eschweiler (F) bestimmt.

Als Prämedikation wurde den Hunden ca. 0,1 mg/kg KG Propiomazin (G) i.m. gegeben. Die Narkose erfolgte durch i.v.-Injektion von ca. 25 - 30 mg/kg KG Pentobarbital (H) je nach Körpergewicht. Die Intubation erfolgte orotracheal, die kontrollierte Beatmung mittels eines Engström-Respirators (I) mit einem Gemisch aus Luft

---

(A) Typ Z 103/67, Schwarzer GmbH, München
(B) PC 370, Millar Instr., Houston, Texas
(C) Serie 400 R, Carolina Med. Electronics Inc. King, N.C.
(D) Typ PEE 12, Schwarzer GmbH, München
(E) Typ AME 1, Radiometer Copenhagen
(F) Typ CA 3, L. Eschweiler, Kiel
(G) Combelene ^{R}, Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen
(H) Nembutal ^{R}, Deutsche Abbot GmbH, Ingelheim/Rhein
(I) MIVAB, Stockholm

und 8 l O_2/min mit intermittierendem Überdruck von 10 cm H_2O. Der Hund wurde auf einem Operationstisch linksseitlich gelagert. Der MAP-Katheter wurde über die rechte Arteria carotis in die Aorta descendens vorgeführt. Die rechte Arteria femoralis wurde zum Anlegen des Flowmeßkopfes, die linke Arteria femoralis zur Aufnahme der Rücktransfusionskanüle freipräpariert. In die linke Vena femoralis wurde ein Katheter für i.v.-Infusionen/Injektionen implantiert. Nach linksseitiger Thorakotomie im 5. ICR wurde das Pericard entlang des Nervus phrenicus eröffnet. Die Seitenäste des ramus interventricularis anterior und des ramus circumflexus wurden jeweils mit Seidenfäden angeschlungen. Um den freipräparierten Anfangsteil des ramus circumflexus wurde der Flowmeßkopf angelegt. Die linke Arteria subclavia wurde vom Aortenbogen her nach peripher freipräpariert und nach peripherer Ligatur und Abklemmung am Aortenbogen unter Belassung eines 3 - 4 cm langen Stumpfes durchtrennt. Nach Anlegen zweier Haltefäden im Bereich des endständigen Lumens des Gefäßstumpfes und i.v.-Gabe von 200 Einheiten/kg KG Heparin (J) wurde der Linksventrikelkatheter zunächst in den Aortenbogen, dann vorsichtig unter leichtem Druck in den linken Ventrikel vorgeführt. Die Fixation des Katheters erfolgte mit den beiden Haltefäden. Das mit niedermolekularem Dextran (K) gefüllte Schlauchsystem wurde mit dem Linksventrikelkatheter nach dessen Entlüftung verbunden. Die am entgegengesetzten Schlauchende fixierte Rücktransfusionskanüle wurde dann in die freipräparierte Arteria femoralis eingebunden. Der Thorax wurde mit Backhaus-Klemmen provisorisch verschlossen.

(J) Liquemin ^{R}, Hoffmann - La Roche AG, Grenzach/Baden

(K) Rheomacrodex ^{R}, Knoll AG, Ludwigshafen

Das Assist-System besteht aus dem Linksventrikelkatheter, einer Roller-Pumpe sowie der Rücktransfusionskanüle. Der Linksventrikelkatheter (L) aus Vinyl mit spiralförmig eingearbeitetem Verstärkungsrad ist in seinem Durchmesser jeweils den anatomischen Verhältnissen angepaßt. Das abgerundete Ende mit seitlichen Öffnungen ermöglicht ein atraumatisches Einführen in den linken Ventrikel. Der Katheter der Größe 20 hat einen äußeren Durchmesser von 6,2 mm und einen inneren Durchmesser von 4,2 mm. Es resultiert daher eine Einengung der aortalen Ausflußbahn. Diese Einengung wird in diesem Falle jedoch nicht berücksichtigt, da mit der Registrierung der Druckverhältnisse und der Flow-Raten erst nach Abschluß der Präparation begonnen wird. Als Pumpe wurde eine kommerzielle Roller-Pumpe (M) verwandt. Die Pumpengeschwindigkeit ist in einem Drehzahlbereich von 5 - 150 U/min stufenlos regulierbar. Zum Bluttransport wurden Tygon ^{R} (N) Schläuche mit einem inneren Durchmesser von 6,35 und 9,53 mm verwendet. Bei voll-okklusiv arbeitender Pumpeinstellung ergibt sich eine maximale pulsierende Flußkapazität von 2,3 resp. 4,9 l/min. Die Kanüle (O) zur Rücktransfusion in die Arteria femoralis besteht aus rostfreiem Stahl, der innere Durchmesser liegt zwischen 2,4 und 4,4 mm. Natriumnitroprussid ist als Nipride ^{R} (P) im Handel. Die Trockensubstanz enthält 50 mg Natriumnitroprussid. Diese wird in 2 ml 5 %iger Glukose gelöst. Die Verdünnung der gelösten Substanz erfolgt in 500 ml 5 %iger Glukose (Q). Die Substanzmenge/ml

---

(L) USCI International Inc. Murrey-Hill, N.J.

(M) Typ Modular Single Pump Unit 16460
American Optical Comp., Medical Devision, Bedford, Mass.

(N) U.S. Stoneware Co., Akron, Ohio

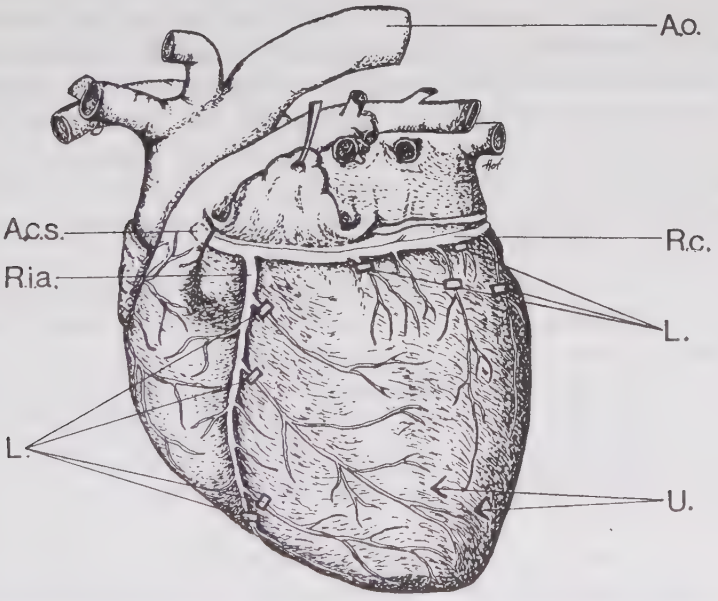
(O) American Optical Comp., Medical Devision, Bedford, Mass.

(P) Hoffmann - La Roche AG, Grenzach/Baden

(Q) B. Braun AG, Melsungen

beträgt 100 µg, die Menge/Normaltropfen 6 µg (1 ml = 17 Normaltropfen). In den vorliegenden Versuchen wurde der cardiogene Schock durch Serienligaturen der Seitenäste des ramus interventricularis anterior und des ramus circumflexus erzeugt. Gegebenenfalls müssen die im Bereich der Herzspitze verlaufenden intercoronaren Anastomosen umstochen werden. Dieses Verfahren geht auf Ellis (31) zurück. Die Ligatur der Seitenäste wurde im Abstand von 3 - 4 min durchgeführt, beginnend mit den Ästen des ramus interventricularis anterior, gefolgt von denen des ramus circumflexus.

Abb. 2:



Darstellung der Präparation zur Erzeugung eines cardiogenen Schocks am Hundeherzen.

A.c.s. = Arteria coronaria sinistra
R.c. = Ramus circumflexus
R.i.a. = Ramus interventricularis anterior
Ao. = Aorta
L = Ligaturen
U = Umstechungen
(entnommen aus Dissertation R. Lange 1980)

Ein cardiogener Schock wurde in diesen Versuchen unterstellt, wenn die von AGRESS et al. (2) 1951 aufgestellten, auch heute noch akzeptierten Kriterien für das Vorliegen eines experimentellen cardiogenen Schocks erfüllt waren. Diese sind:

1. Reduktion des mittleren arteriellen Druckes um 30 %,
2. Persistieren dieses Zustandes ohne Tendenz zum Wiederanstieg,
3. Elektrocardiographischer Nachweis einer Myocardischämie,
4. Fehlen von den Aortendruck beeinflussenden Arrhythmien.

Die vollständige Übertragung der beim experimentellen cardiogenen Schock gewonnenen Erkenntnisse auf klinische Verhältnisse scheitert allerdings daran, daß das schockproduzierende Verfahren an einem zuvor gesunden Herzen angewandt wird. Die bei der Coronarsklerose des Menschen sich in der Regel abspielenden Adaptationsvorgänge an die Grunderkrankung - in erster Linie Ausbildung von Kollateralen - findet beim akuten Schockmodell nicht statt.

Der Versuch lief jeweils in 3 Phasen ab. Zunächst wurde die Ausgangsmessung durchgeführt. Dann wurde Natriumnitroprussid unter Fortführung der Registrierung infundiert. Dessen Wirkung setzt, wie oben ausgeführt, unmittelbar ein, ist gut steuerbar und klingt nach Absetzen der Infusion rasch, innerhalb von Minuten, wieder ab. Nach Wiedererreichen der Ausgangswerte folgte nun die Ligatur der Coronararterienäste in der oben beschriebenen Reihenfolge in ca. 3 - 4-minütigem Abstand. Unter fortlaufender Registrierung wurde der Zustand des Kreislaufs beobachtet. Nach Eintreten des cardiogenen Schocks wurden erneut die Änderungen der Haemodynamik bei Gabe von Natriumnitroprussid registriert. Im Anschluß daran, nach Abklingen der Natriumnitroprussidwirkung, wurde die Roller-Pumpe = LVB zugeschaltet; die Meßwerte wurden registriert. In einer Phase konstanter Haemodynamik wurde dann Natriumnitroprussid gegeben.

Der Säure-Basen-Haushalt des Blutes wurde regelmäßig kontrolliert, Abweichungen von der Norm wurden korrigiert. Blutverluste wurden durch Infusion von niedermolukularem Dextran (K) ersetzt. Bei fünf Hunden kam es in verschiedenen Phasen des Versuchs (1 mal in der 1. Versuchsphase, 4 mal in der 3. Versuchsphase) zu Kammerflimmern. Durch Defibrillation wurde versucht, dieses zu beheben; bei Erfolg wurde der Versuch fortgesetzt. Gelang dies nicht, wurde unmittelbar das linksventrikuläre Assist-System zugeschaltet; dadurch resultieren unterschiedliche n-Zahlen der einzelnen Parameter in den verschiedenen Versuchsphasen.

2. Auswertung und Ergebnisse

Bedingt durch die Aggressivität der Präparation und durch apparative Beschränkung war es nicht möglich, alle Parameter in allen Phasen eines jeden Versuches zu registrieren. Abweichend von der Planung ergaben sich bei den Versuchen folgende Situationen:

Versuch 1:

Der cardiogene Schock trat unmittelbar nach Anschlingen der Coronararterie auf. Die Messung mit und ohne Natriumnitroprussid bei Normotension ist nicht möglich.

Versuche 5 + 6 + 7 + 8 + 9:

Technisch-bedingter, partieller Ausfall des Flow-Meßkopfes am ramus circumflexus. Der Meßkopf konnte aus anatomischen Gründen nicht so angebracht werden, daß er immer der Arterienwand anlag.

Versuche 5 + 7 + 8 + 10:

Es bestehen anatomische Schwierigkeiten, den Flow-Meßkopf funktionsgerecht an der rechten Arteria femoralis zu fixieren. Die Flow-Raten sind nicht verwertbar.

Die Meßpunkte wurden wie folgt festgelegt:

1. Versuchsphase:

Der Mittelwert aus 2 im Abstand von 10 s gemessenen Werten wurde als Ausgangswert genommen. Von Beginn der Natriumnitroprussid-Infusion an wurden dann 10 Meßpunkte im Abstand von 30 s festgelegt, also ein Zeitraum über 5 min. Unmittelbar nach Infusionsstop erfolgte eine weitere Messung sowie 2, 4 und 6 min später.

2. Versuchsphase:

Die Wirkung von Natriumnitroprussid, welches im ersten Versuchsstadium appliziert worden war, klang nach Absetzen der Infusion rasch wieder ab. Dabei wurde abgewartet, bis die Ausgangswerte nahezu wieder erreicht waren. Dann erfolgte die Ligatur der Coronararterienäste mit den zuvor gelegten 4- 0 Seidenfäden. Nach Erreichen der von AGRESS(2) geforderten Kriterien für das Vorliegen eines experimentellen cardiogenen Schocks wurde wieder in der oben beschriebenen Weise verfahren, das heißt der Mittelwert aus 2 Messungen im Abstand von 10 s als Ausgangswert, dann mit Beginn der Natriumnitroprussid-Infusion 10 Messungen im Abstand von jeweils 30 s, Messung bei Infusionsstop, nach 1, 3 und 5 min.

3. Versuchsphase:

Das Assist-System wird zugeschaltet. Durch die ausgedehnten Unterbindungen an den Coronararterienästen war das Myocard der meisten Versuchshunde stark vorgeschädigt; die größte Inzidenz von Kammerflimmern war jetzt zu verzeichnen. Anhand des mittleren Aortendruckes - die Aorta wird pulsatil retrograd gefüllt - werden die Flow-Raten des LVB festgelegt. Der Ausgangsdruck für die jetzt in der gleichen Reihenfolge vorgenommenen Messungen lag durchschnittlich 14 mm Hg über dem mittleren Aortendruck des Ausgangswertes im 2. Versuchsstadium.

Zwischen der Messung 5 min nach Infusionsbeginn und dem Stop der Infusion lagen bei allen Versuchen und in allen Phasen unterschiedlich lange Infusionszeiträume; die haemodynamische Situation hatte sich dabei vielfach erheblich verändert, (Kammerflim-

mern, Defibrillation, etc.). Daher waren die Werte 5 min nach Infusionsbeginn und bei Stop der Infusion nicht identisch. Aus den Meßwerten der einzelnen Versuche wurde dann zu jeweils jedem Meßpunkt der Mittelwert und dessen Standardabweichung errechnet. Da zu den einzelnen Meßzeitpunkten unterschiedliche n-Zahlen vorliegen, konnte der Friedman-Test nicht angewandt werden. Lag Normalverteilung vor, wurde also der verkürzte t-Test, bei Nichtnormalverteilung der Wilcoxon-Test für paarweise Differenzen angewandt. Die Prüfung der Mittelwerte auf Nichtnormalverteilung erfolgte mit dem Test nach David, Pearson und Stephens.

1. Versuchsphase: (siehe Tabelle 1 - 4 und Abbildungen 3 und 4)

Natriumnitroprussid wurde in einer durchschnittlichen Dosierung von 3,56 µg/kg/min (1,7 - 6,5 µg/kg/min) verabreicht; sie lag damit im therapeutischen Bereich wie von ROSS et al. (117) und PAGE et al. (103) angegeben.

- MAP: 20 s nach Infusionsbeginn kam es zu einem signifikanten Abfall des mittleren Aortendruckes bei einem mittleren Ausgangsdruck von 73 mm Hg um maximal 20 mm Hg. 2 min nach Stop der Infusion begann der Wiederanstieg; nach 4 min hatte er sich auf 4 mm Hg dem Ausgangswert wieder angeglichen.

- CBF: Während der gesamten Infusionsdauer kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg der Durchblutung des ramus circumflexus um maximal 2,3 ml/min. Nach Ende der Infusion lagen alle Werte unterhalb des Ausgangswertes von 20,4 ml/min; jedoch sind diese Veränderungen nicht signifikant.

- AFBF: Der Blutfluß in der Arteria femoralis sank bis maximal 4,4 ml/min unter das Ausgangsniveau von 25,2 ml/min. Nach Infusionsende stieg der Blutfluß in der Arteria femoralis wieder an. Der Wert 6 min nach Infusionsende lag 2 ml/min über Ausgangsniveau. Diese Veränderungen sind jedoch nicht signifikant.

- LVSP: Nach einem kurzen, geringen Anstieg des links-ventrikulären systolischen Druckes sank dieser nicht signifikant von 102 mm Hg um maximal 11,6 mm Hg und schwankte in den folgenden Minuten mit geringen Abweichungen um den Ausgangswert. Bei Infusionsende lag der Druck signifikant 18 mm Hg unter dem Ausgangsdruck und stieg dann nicht signifikant wieder bis zum Ausgangsniveau.

- LVEDP: Der linksventrikuläre enddiastolische Druck betrug bei Beginn der Messung im Mittel 1,6 mm Hg und stieg kontinuierlich mit einer Unterbrechung bei 3 1/2 min an. Nach 4 1/2 min lag der Wert signifikant 4 mm Hg oberhalb des Ausgangswertes. Nach vorübergehendem Absinken nach Infusionsende erhöhte sich der enddiastolische Druck im linken Ventrikel signifikant wieder um maximal 3 mm Hg.

- dp/dt_{max} : Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel hatte einen Ausgangswert von 1958 mm Hg/s. Dieser Wert verringerte sich in den ersten 2 1/2 min nach Infusionsbeginn um maximal 300 mm Hg s und stieg dann wieder geringfügig an. Bei Unterbrechung der Infusion stieg dp/dt_{max} kontinuierlich von 1520 mm Hg/s auf 1864 mm Hg/s. Die Abweichungen nach Ende der Natriumnitroprussid-Zufuhr vom Ausgangswert sind signifikant.

Tabelle 1:

	MAP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	CBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	AFBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
A	73.20 ± 6.80 9	20.42 ± 10.61 7	25.25 ± 7.98 8
30"	-10.20 ± 4.35 9 n.s.	+ 2.14 ± 2.06 7 n.s.	-2.87 ± 2.91 8 n.s.
60"	- 5.50 ± 8.07 9 n.s.	+ 0.78 ± 1.14 7 n.s.	-3.00 ± 2.82 8 n.s.
90"	-18.2 ± 7.32 8 $p < 0.05$	+ 1.91 ± 2.48 6 n.s.	-3.14 ± 3.03 7 n.s.
120"	-19.25 ± 7.63 8 $p < 0.05$	+ 1.33 ± 2.10 6 n.s.	-4.00 ± 3.57 7 n.s.
150"	-20.00 ± 6.53 8 $p < 0.02$	+ 1.57 ± 1.75 7 n.s.	-4.42 ± 2.91 7 n.s.
180"	-15.57 ± 6.10 7 $p < 0.05$	+ 2.25 ± 1.42 6 n.s.	-2.66 ± 2.78 6 n.s.

Fortsetzung Tabelle 1:

	MAP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	CBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	AFBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
210"	-14.17 ± 7.07 6 n.s.	+0.80 ± 1.39 5 n.s.	-2.40 ± 3.93 5 n.s.
240"	-14.84 ± 6.87 6 n.s.	+0.5 ± 1.26 5 n.s.	-2.00 ± 3.34 5 n.s.
270"	-14.16 ± 7.07 6 n.s.	+0.80 ± 1.68 5 n.s.	-2.40 ± 3.38 5 n.s.
300"	-16.62 ± 6.90 6 n.s.	-0.20 ± 1.46 5 n.s.	-2.40 ± 3.76 5 n.s.

Änderungen der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von mittlerem Aortendruck (MAP), Flow im ramus circumflexus (CBF) und Flow in der A. femoralis (AFBF) in der 1. Versuchsphase.

Tabelle 2:

	MAP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	CBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	AFBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
Infusionsende	-28.33 ± 4.82 9 $p < 0.01$	-1.50 ± 0.94 8 n.s.	-2.62 ± 2.88 8 n.s.
120"	-17.44 ± 5.44 9 $p < 0.02$	-3.50 ± 3.04 8 n.s.	-0.50 ± 2.51 8 n.s.
240"	- 3.62 ± 6.82 8 n.s.	-0.30 ± 3.04 7 n.s.	-1.28 ± 1.35 7 n.s.
360"	- 3.56 ± 2.61 9 n.s.	-2.92 ± 1.83 7 n.s.	-2.00 ± 1.58 8 n.s.

Änderungen der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von mittlerem Aortendruck (MAP), Flow im ramus circumflexus (CBF) und Flow in der A. femoralis (AFBF) in der 1. Versuchsphase nach Infusionsende.

Tabelle 3:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
A	102.00 ± 9.07 9	1.66 ± 0.94 9	1958.75 ± 379.24 8
30"	+ 4.44 ± 5.65 9 n.s.	+0.55 ± 0.60 9 n.s.	- 40.62 ± 69.13 8 n.s.
60"	- 5.66 ± 3.94 9 n.s.	+1.11 ± 0.73 9 n.s.	-226.12 ± 138.09 8 n.s.
90"	- 5.25 ± 4.94 8 n.s.	+1.25 ± 0.81 8 n.s.	-304.57 ± 218.33 7 n.s.
120"	- 7.00 ± 6.26 8 n.s.	+1.50 ± 1.50 8 n.s.	-282.28 ± 238.76 7 n.s.
150"	-11.62 ± 6.66 8 n.s.	+0.25 ± 1.04 8 n.s.	-306.85 ± 226.62 7 n.s.
180"	- 5.14 ± 5.59 7 n.s.	+2.28 ± 0.99 7 n.s.	-135.33 ± 93.61 6 n.s.

Fortsetzung Tabelle 3:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
210"	-0.83 ± 8.09 6 n.s.	+3.16 ± 1.19 6 p< 0.05	-144.20 ± 106.43 5 n.s.
240"	-2.10 ± 7.90 6 n.s.	+2.83 ± 1.13 6 n.s.	- 93.80 ± 99.50 5 n.s.
270"	-0.33 ± 7.84 6 n.s.	+4.33 ± 1.47 6 n.s.	-121.80 ± 118.33 5 n.s.
300"	-1.66 ± 8.42 6 n.s.	+3.50 ± 1.74 6 n.s.	-169.20 ± 101.10 5 n.s.

Änderungen der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von linksventrikulärem systolischem Druck (LVSP), linksventrikulärem enddiastolischem Druck (LVEDP) und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 1. Versuchsphase.

Tabelle 4:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
Infusions-ende	-18.77 ± 5.53 9 p < 0.01	+2.33 ± 1.64 9 n.s.	-430.37 ± 171.49 8 p < 0.05
120"	- 8.11 ± 6.35 9 n.s.	+0.88 ± 0.87 9 n.s.	-313.50 ± 93.63 8 n.s.
240"	- 1.22 ± 6.37 9 n.s.	+2.77 ± 1.73 9 n.s.	-144.50 ± 42.64 8 p < 0.02
360"	+ 1.66 ± 3.47 9 n.s.	+3.22 ± 1.29 9 p < 0.05	- 87.75 ± 55.09 8 n.s.

Änderungen der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von linksventrikulärem systolischem Druck (LVSP), linksventrikulärem enddiastolischen Druck (LVEDP) und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 1. Versuchsphase nach Infusionsende.

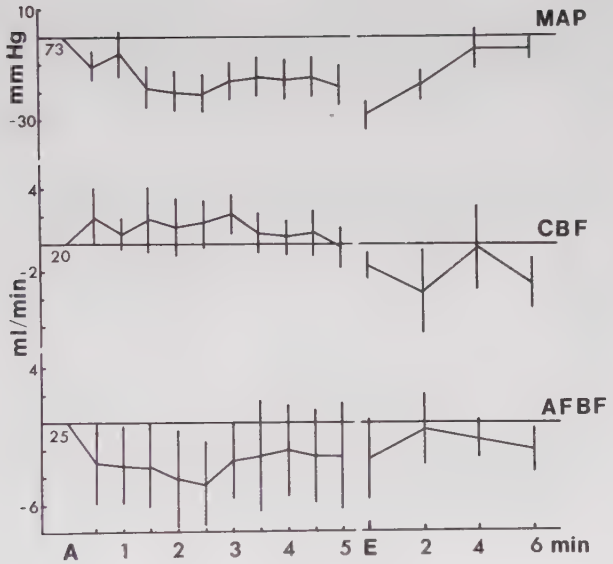


Abb. 3:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichung ($\pm \bar{x}_s$) des mittleren Aortendrucks (MAP), des Flow im ramus circumflexus (CBF) und des Flow in der A. femoralis (AFBF) in der 1. Versuchsphase.

A = Ausgangswert, E = Infusionsende

Die kleinen Zahlen unter der x-Achse stellen den absoluten mittleren Ausgangswert dar.

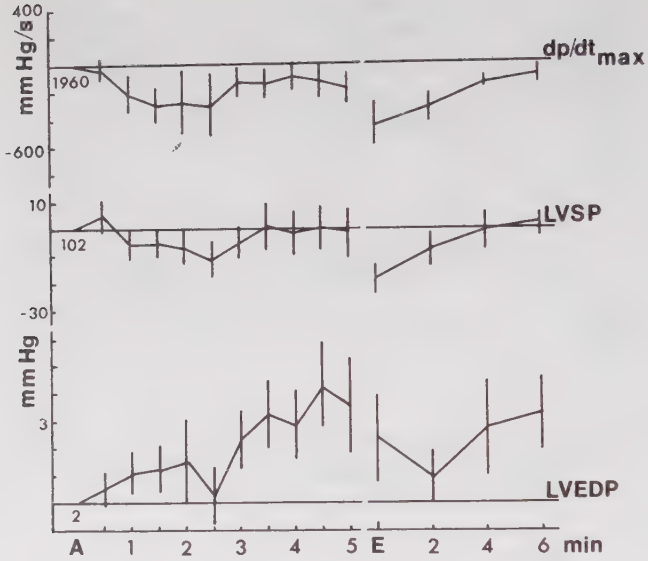


Abb. 4:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichung ($\pm \bar{x}_s$) des linksventrikulären systolischen Drucks (LVSP), linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) und der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 1. Versuchsphase.

A = Ausgangswert E = Infusionsende

Die kleinen Zahlen unter der x-Achse stellen den absoluten mittleren Ausgangswert dar.

2. Versuchsphase (s. Tabellen 5 - 8 und Abb. 5 und 6)

Im cardiogenen Schock betrugen die mittleren Aortendrucke 51.8 mm Hg und lagen damit um ca. 27 % unterhalb des Druckes zu Beginn der 1. Versuchsphase. In der Ableitung III des EKG waren deutliche ST-Senkungen als Ischämiezeichen sichtbar. Die durchschnittliche Natriumnitroprussid-Dosierung betrug 2,25 µg/kg/min (1,2 - 3,8 µg/kg/min).

- MAP: Der mittlere Aortendruck sank kontinuierlich von 51,8 mm Hg auf 27,8 mm Hg. Der Wiederanstieg erfolgte bis auf 43,8 mm Hg 5 min nach Infusionsende. Die Veränderungen 90, 180, 210 und 240 s nach Infusionsbeginn und bei Infusionsende sowie 60 s danach waren signifikant.

- CBF: Unter der Natriumnitroprussid-Zufuhr im cardiogenen Schock sank nach 120 s die Durchflußrate im ramus circumflexus von 20,25 ml/min nach einem kurzen, geringen Anstieg rapide um 10,03 ml/min auf 10,22 ml/min. Ein Wiederanstieg erfolgte nicht nach Absetzen der Infusion. Die Flow-Rate blieb 8,5 - 9,5 ml/min unterhalb des Ausgangswertes. Signifikant sind diese Veränderungen allerdings nicht.

- AFBF: Der mittlere Wert für den Blutfluß in der Arterie femoralis schwankte während der Natriumnitroprussid-Infusion sowohl nach oben als auch nach unten um den Ausgangswert von 13 ml/min; 90 und 150 s nach Infusionsbeginn waren die Veränderungen signifikant. Bei Infusionsende lag die Flow-Rate bei 6,25 ml/min und stieg während der folgenden 180 s auf 9,6 ml/min wieder an. Der Wert 60 s nach Infusionsende war signifikant 5,5 ml/min gesenkt.

- LVSP: Parallel zum Verlauf der Kurve des mittleren Aortendruckes verläuft die Veränderung des linksventrikulären systolischen Druckes. Während der Infusion verringerte er sich von 81,1 mm/Hg auf 57,5 mm Hg, 5 min nach Infusionsende lag er wieder bei

73,4 mm Hg. Signifikant waren die Veränderungen jeweils 180, 210, 270 und 300 s nach Infusionsbeginn sowie bei Infusionsstop und 60 und 240 s danach.

- LVEDP: Der linksventrikuläre enddiastolische Druck betrug bei Infusionsbeginn 7,4 mm Hg. Bei geringen Schwankungen zeigte sich jedoch eine sinkende Tendenz gegenüber dem Ausgangsdruck. Bei Infusionsende lag LVEDP mit 6 mm Hg signifikant unterhalb des Ausgangsdruckes. Nach kurzem Anstieg in der 1. Minute nach Infusionsende um 0,7 mm Hg fiel LVEDP wieder ab.

- dp/dt_{max}: Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel verringerte sich vom Ausgangswert von 1390 mm Hg/s in den ersten 90 s nur zögernd, fiel jedoch dann rapide um maximal 600 mm Hg/s ab, wobei die Veränderungen ab 150 s nach Infusionsbeginn signifikant waren. Der Wiederanstieg nach Infusionsende erfolgte kontinuierlich von 960 mm Hg/s auf 1292 mm Hg/s, also auf nur 98 mm Hg/s unter Ausgangswert. Die Veränderung bei Infusionsende und 60 s danach waren signifikant.

Tabelle 5:

	MAP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	CBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	AFBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
A	51.85 ± 3.38 7	20.25 ± 7.22 4	13.00 ± 2.47 6
30"	-1.86 ± 1.16 7 n.s.	+0.05 ± 0.36 4 n.s.	+0.66 ± 0.21 6 n.s.
60"	-8.28 ± 3.86 7 n.s.	+0.25 ± 0.75 4 n.s.	-0.40 ± 0.50 5 n.s.
90"	-5.66 ± 2.06 6 $p < 0.05$	0.00 ± 1.00 3 n.s.	+0.80 ± 0.37 5 n.s.
120"	-8.66 ± 2.48 6 n.s.	-0.70 ± 0.35 3 n.s.	-0.60 ± 0.59 5 n.s.
150"	-11.66 ± 3.42 6 n.s.	-1.70 ± 0.30 2 n.s.	-2.00 ± 0.54 5 $p < 0.05$
180"	-15.60 ± 3.70 5 $p < 0.02$	-8.73 ± 6.13 2 n.s.	-0.33 ± 0.33 3 n.s.

Fortsetzung Tabelle 5:

	MAP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	CBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	AFBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
210"	-16.80 ± 3.85 5 p < 0.02	-9.26 ± 5.87 3 n.s.	+1.00 ± 0.57 3 n.s.
240"	-17.80 ± 3.21 5 p 0.01	-9.66 ± 5.69 3 n.s.	+1.33 ± 1.33 3 n.s.
270"	-19.00 ± 3.34 5 n.s.	-8.33 ± 5.84 3 n.s.	-0.66 ± 0.88 3 n.s.
300"	-24.00 ± 4.12 4 n.s.	-10.03 ± 5.10 3 n.s.	+1.00 ± 1.00 3 n.s.

Änderungen der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von mittlerem Aortendruck (MAP), Flow im ramus circumflexus (CBF) und Flow in der A.femoralis (AFBF) in der 2. Versuchsphase.

Tabelle 7:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
A	81.14 ± 7.19 7	7.42 ± 1.52 7	1390.42 ± 262.45 7
30"	-2.85 ± 1.16 7 n.s.	-1.14 ± 0.85 7 n.s.	- 40.57 ± 32.77 7 n.s.
60"	-4.16 ± 1.75 6 n.s.	-0.83 ± 0.87 6 n.s.	- 39.33 ± 31.88 6 n.s.
90"	-5.16 ± 3.44 6 n.s.	0.00 ± 0.77 6 n.s.	- 16.00 ± 68.55 6 n.s.
120"	-8.33 ± 4.28 6 n.s.	-0.66 ± 0.33 6 n.s.	-132.50 ± 80.15 6 n.s.
150"	-12.00 ± 4.56 6 n.s.	-1.00 ± 0.57 6 n.s.	-227.83 ± 84.86 6 n.s.
180"	-14.80 ± 5.99 5 n.s.	0.66 ± 0.71 6 n.s.	-347.20 ± 57.94 5 $p < 0.01$

Fortsetzung Tabelle 7:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
210"	-15.40 ± 5.16 5 $p < 0.05$	-0.60 ± 1.02 5 n.s.	-468.80 ± 96.61 5 n.s.
240"	-20.40 ± 5.30 5 n.s.	-2.40 ± 1.12 5 n.s.	-510.80 ± 133.85 5 $p < 0.02$
270"	-22.00 ± 4.40 5 $p < 0.02$	-0.80 ± 1.85 5 n.s.	-560.80 ± 106.43 5 $p < 0.01$
300"	-23.60 ± 3.60 5 $p < 0.01$	-0.40 ± 1.50 5 n.s.	-604.80 ± 89.49 5 $p < 0.01$

Änderung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von linksventrikulärem systolischen Druck (LVSP), linksventrikulärem enddiastolischem Druck (LVEDP) und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 2. Versuchsphase.

Tabelle 8:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
Infusionsende	-13.00 ± 4.01 5 $p < 0.05$	-1.40 ± 0.50 5 $p < 0.05$	-428.80 ± 35.66 5 $p < 0.001$
60"	-11.20 ± 3.26 5 $p < 0.05$	-0.80 ± 0.91 5 n.s.	-366.20 ± 41.83 5 $p < 0.001$
180"	- 8.75 ± 3.11 4 $p < 0.05$	-1.00 ± 0.91 4 n.s.	-190,75 ± 60.14 4 n.s.
300"	- 7.75 ± 4.15 4 n.s.	-2.25 ± 1.25 4 n.s.	- 98.00 ± 131.30 4 n.s.

Änderungen der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von linksventrikulärem systolischem Druck (LVSP), linksventrikulärem enddiastolischem Druck (LVEDP) und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 2. Versuchsphase nach Infusionsende.

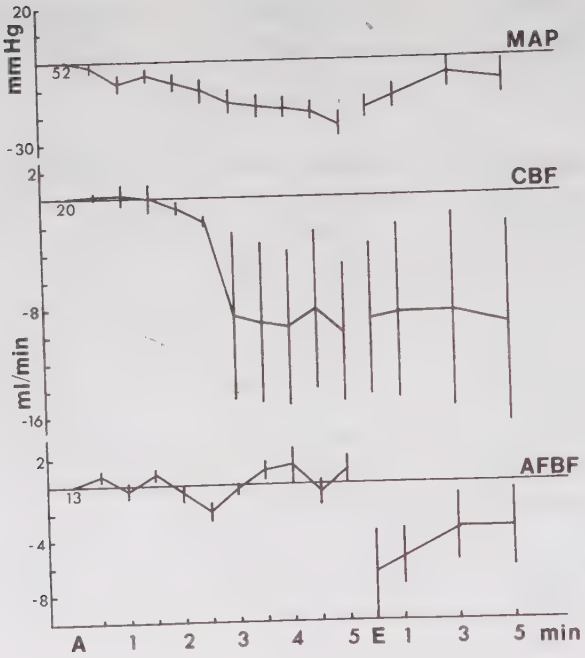


Abb. 5:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichung ($\pm \bar{x}_s$) des mittleren Aortendrucks (MAP), des Flow im ramus circumflexus (CBF) und des Flow in der A. femoralis (AFBF) in der 2. Versuchsphase.

A = Ausgangswert E = Infusionsende

Die kleinen Zahlen unter der x-Achse stellen den absoluten mittleren Ausgangswert dar.

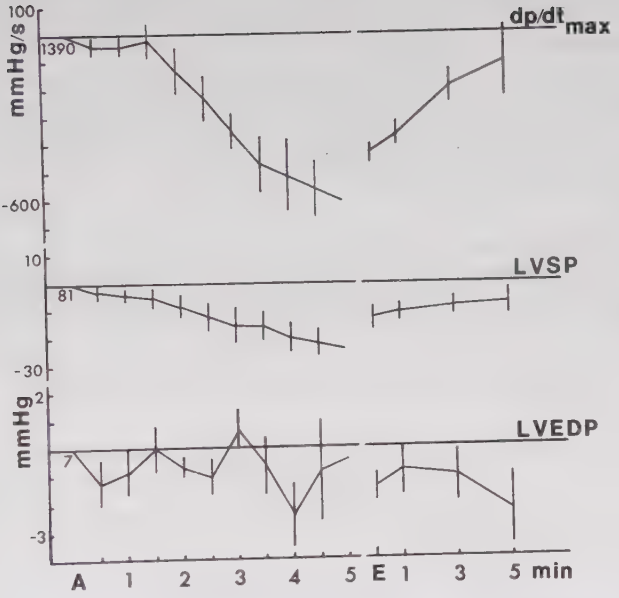


Abb. 6:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichung($\pm \bar{x}_s$) des linksventrikulären systolischen Drucks (LVSP), linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 2. Versuchsphase.

A = Ausgangswert E = Infusionsende

Die kleinen Zahlen unter der x-Achse stellen den absoluten mittleren Ausgangswert dar.

3. Versuchsphase (s. Tabellen 9 - 12 und Abbildungen 7 und 8)

Mit langsam steigender Flow-Rate des linksventrikulären Assistsystems wurden im cardiogenen Schock mit und ohne Kammerflimmern ein mittlerer Aortendruck von 67 mm Hg (30 - 102 mm Hg) erzeugt. Die Flow-Raten bei stabiler Haemodynamik lagen in diesem Stadium zwischen 800 ml/min und 3040 ml/min. Natriumnitroprussid wurde wiederum in mittleren Dosierungen von 4,71 µg/kg/min (1,4 - 10,1 µg/kg/min) infundiert.

- MAP: Der mittlere Aortendruck fiel kontinuierlich von 67 mm Hg nach 270 s auf 48,4 mm Hg, stieg dann wieder gering an. Die Änderungen 180, 210, 240 und 270 s nach Infusionsbeginn waren signifikant. Nach Infusionsende sank der Druck weiter ab; diese Veränderungen waren jedoch nicht signifikant.

- CBF: Der Blutfluß im ramus circumflexus der A. coronaria sinistra verringerte sich von 29 ml/min nach einem vorübergehenden kurzen Anstieg mit geringen Schwankungen um maximal 2,6 ml/min. Nach Infusionsende erhöhte sich die Flow-Rate von 24,8 ml/min auf 32 ml/min. Die Abweichungen vom Ausgangswert waren allerdings nicht signifikant.

- AFBF: Die Flow-Rate in der Arteria femoralis schwankte unter Natriumnitroprussid-Infusion mit geringen Abweichungen (+ 3 ml/min - 4,5 ml/min) nicht signifikant um den Ausgangswert von 23 ml/min. Nach Ende der Infusion erfolgte ein starker, jedoch nicht signifikanter Abfall des Blutflusses in der Arteria femoralis.

- LVSP: Der linksventrikuläre systolische Druck stieg von 45 mm Hg während der ersten 120 s nach Infusionsbeginn um maximal 7 mm Hg, fiel in den weiteren 180 s um maximal 6,6 mm Hg unter Ausgangsdruck. In den 5 min nach Beendigung der Infusion fiel der systolische Druck im linken Ventrikel auf 23 mm Hg. Signifikanz war für diese Veränderungen nicht gegeben.

- LVEDP: Der linksventrikuläre enddiastolische Druck sank von 9,2 mm Hg unter Natriumnitroprussid signifikant auf 5,9 mm Hg. Nach Infusionsende stieg der Druck von 10,3 mm Hg in den folgenden 5 min auf 13 mm Hg.

- dp/dt_{max}: Unter LVB war der Ausgangswert für die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel mit 570 mm Hg/s deutlich niedriger als ohne Assist-System. Unter Natriumnitroprussid verminderte sich dieser Wert nicht signifikant um maximal 126 mm Hg/s. Bei Infusionsende lag dp/dt_{max} mit 694 mm Hg/s deutlich aber nicht signifikant über dem Ausgangswert. In den folgenden 5 min erfolgte wieder eine Abnahme auf 400 mm Hg/s.

Tabelle 9:

	MAP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	CBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	AFBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
A	67.12 ± 9.35 8	29.00 ± 9.00 5	23.66 ± 8.69 6
30"	+1.62 ± 1.63 8 n.s.	+1.00 ± 0.63 5 n.s.	+1.66 ± 1.20 6 n.s.
60"	-2.12 ± 3.52 8 n.s.	-1.00 ± 0.89 5 n.s.	+0.66 ± 1.66 6 n.s.
90"	-7.12 ± 4.44 8 n.s.	-0.40 ± 1.12 5 n.s.	+0.73 ± 2.62 6 n.s.
120"	-6.62 ± 5.23 8 n.s.	-0.80 ± 1.31 5 n.s.	-0.16 ± 2.65 6 n.s.
150"	-9.00 ± 4.28 8 n.s.	-2.00 ± 1.76 5 n.s.	+0.33 ± 2.53 6 n.s.
180"	-11.28 ± 2.69 7 $p < 0.01$	-2.00 ± 1.70 5 n.s.	+2.16 ± 2.67 6 n.s.
210"	-14.71 ± 3.18 7 $p < 0.01$	-2.20 ± 1.85 5 n.s.	-1.00 ± 2.04 6 n.s.

Fortsetzung Tabelle 9:

	MAP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	CBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	AFBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
240"	-14.66 ± 2.98 6 $p < 0.01$	-1.80 ± 1.80 5 n.s.	-2.50 ± 1.65 4 n.s.
270"	-18.71 ± 2.80 7 $p < 0.001$	-2.60 ± 1.12 5 n.s.	-3.50 ± 1.19 4 n.s.
300"	-11.33 ± 6.70 6 n.s.	-2.00 ± 2.08 4 n.s.	-4.00 ± 2.08 3 n.s.

Änderungen der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von mittlerem Aortendruck (MAP), Flow im ramus circumflexus (CBF) und Flow in der A. femoralis (AFBF) in der 3. Versuchsphase.

Tabelle 10:

	MAP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	CBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	AFBF ml/min $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
Infusionsende	-21.00 ± 6.02 8 p < 0.01	-4.20 ± 5.05 5 n.s.	-3.66 ± 8.17 6 n.s.
60"	-17.37 ± 8.74 8 n.s.	-1.60 ± 5.15 5 n.s.	-1.16 ± 8.06 6 n.s.
180"	-26.40 ± 14.47 5 n.s.	+0.33 ± 10.17 3 n.s.	-18.00 ± 18.00 2 n.s.
300"	-32.00 ± 11.57 5 n.s.	+3.00 ± 9.45 3 n.s.	-13.00 ± 14.00 2 n.s.

Änderungen der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von mittlerem Aortendruck (MAP), Flow im ramus circumflexus (CBF) und Flow in der A. femoralis (AFBF) in der 3. Versuchsphase nach Infusionsende.

Tabelle 11:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
A	45.87 ± 15.55 8	9.25 ± 4.48 8	570.00 ± 269,08 7
30"	+6.50 ± 5.27 6 n.s.	0.00 ± 0.70 5 n.s.	-24.4 ± 52.15 5 n.s.
60"	+7.00 ± 6.82 6 n.s.	+0.80 ± 1.24 5 n.s.	-18.00 ± 83,34 5 n.s.
90"	-3.50 ± 6.79 6 n.s.	-0.40 ± 2.15 5 n.s.	-65.20 ± 88.46 5 n.s.
120"	+0.80 ± 4.99 5 n.s.	-1.00 ± 0.65 4 n.s.	-110.75 ± 85.48 4 n.s.
150"	-3.20 ± 4.86 5 n.s.	-0.50 ± 1.44 4 n.s.	-32.50 ± 35.09 4 n.s.
180"	-1.20 ± 3.42 5 n.s.	-1.00 ± 1.08 3 n.s.	-48.50 ± 66.72 4 n.s.

Fortsetzung Tabelle 11:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
210"	-2.00 ± 4.65 4 n.s.	+0.32 ± 2.60 3 n.s.	-17.33 ± 83,71 3 n.s.
240"	-7.50 ± 6.11 4 n.s.	-1.00 ± 2.64 3 n.s.	-48.33 ± 45.29 3 n.s.
270"	-2.33 ± 1.76 3 n.s.	-1.00 ± 2.64 3 n.s.	-84.66 ± 34.37 3 n.s.
300"	-6.66 ± 4.17 3 n.s.	-3.33 ± 2.40 3 n.s.	-126.66 ± 67.61 3 n.s.

Änderung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von linksventrikulärem systolischem Druck (LVSP), linksventrikulärem enddiastolischem Druck (LVEDP) und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 3. Versuchsphase.

Tabelle 12:

	LVSP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	LVEDP mm Hg $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s	dp/dt_{max} mm Hg/s $\bar{x} \pm \bar{x}_s$ n s
Infusionsende	-18.16 ± 18.77 6 n.s.	1.16 ± 3.04 6 n.s.	+124.40 ± 95.24 5 n.s.
60"	-19.16 ± 19.68 6 n.s.	-0.50 ± 2.90 4 n.s.	+138.60 ± 117.04 5 n.s.
180"	-31.75 ± 26.42 4 n.s.	+2.00 ± 5.50 3 n.s.	- 70.66 ± 185.18 3 n.s.
300"	-22.00 ± 26.32 4 n.s.	+3.33 ± 5.36 3 n.s.	-170.33 ± 329.96 3 n.s.

Änderung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) gegenüber dem Ausgangswert (A), n-Zahlen und Signifikanz (s) von linksventrikulärem systolischem Druck (LVSP), linksventrikulärem enddiastolischem Druck (LVEDP) und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 3. Versuchsphase nach Infusionsende.

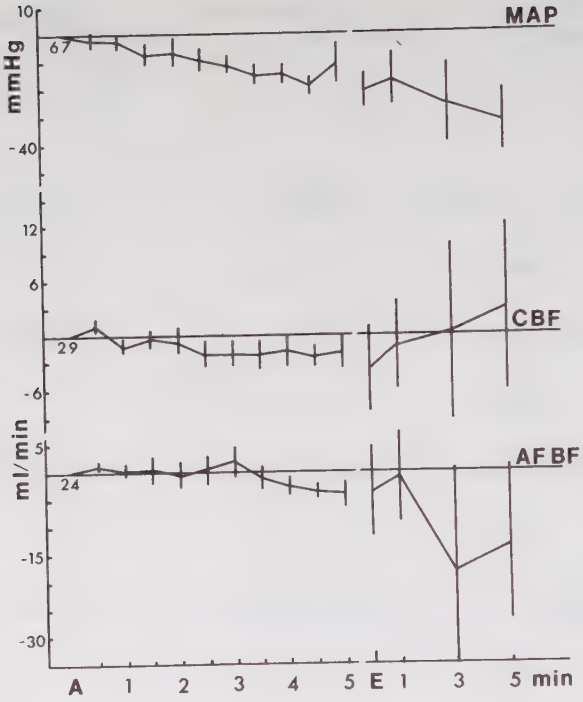


Abb. 7:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichungen ($\pm \bar{x}_s$) des mittleren Aortendrucks (MAP), des Flow im ramus circumflexus (CBF) und dem Flow in der A. femoralis (AFBF) in der 3. Versuchsphase.

A = Ausgangswert E = Infusionsende

Die kleinen Zahlen unter der x -Achse stellen den absoluten mittleren Ausgangswert dar.

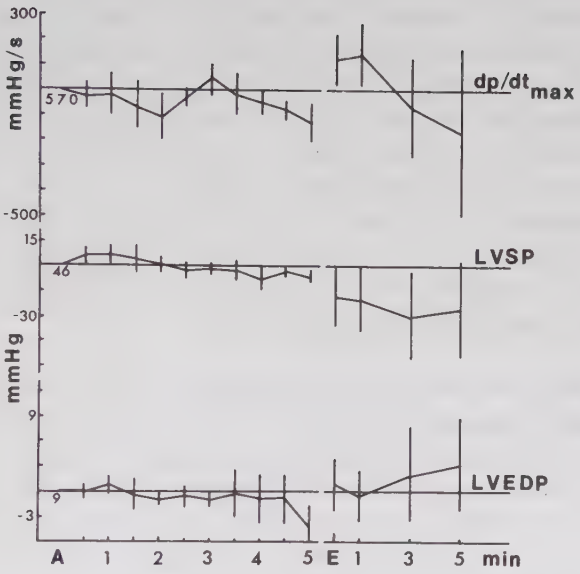


Abb. 8:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren Standardabweichung ($\pm \bar{x}_s$) des linksventrikulären systolischen Drucks (LVSP), linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der 3. Versuchsphase.

A = Ausgangswert E = Infusionsende

Die kleinen Zahlen unter der x-Achse stellen den absoluten mittleren Ausgangswert dar.

3. Diskussion

Wie aus Arbeiten von BACARNER et al.(5) und KIEF et al. (68) hervorgeht, besteht bei frischem Infarkt eine zentrale, irreversibel geschädigte Zone, die umgeben ist von einem Bereich, der deutliche Zeichen einer reversiblen Hypoxie aufweist. Das Schicksal dieses perifokalen Bereichs hängt von der weiteren O_2- und Glukose-Zufuhr bzw. vom Abtransport der vor allem sauren Metaboliten, das heißt von der Durchblutung ab. Das Ausmaß der haemodynamischen Konsequenzen bei einem Infarkt ist abhängig von der Größe des funktionslosen Myocardbezirks. Cardiogener Schock entwickelt sich bei 35 % ALONSO et al. (4) bzw. 46 % HARNARAYA et al. (55) irreversibel geschädigtem Myocardanteil. Die damit einhergehenden Folgen für die Coronardurchblutung sehen wie folgt aus:

Abnahme des HMV, des mittleren Aortendrucks, des LVSP und der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck nimmt zu; das bedeutet eine Zunahme der myocardialen Komponenten des Coronarwiderstandes in der coronarwirksamen Diastole. Aus all diesen Veränderungen resultiert eine Abnahme der Coronardurchblutung, das heißt die perifokale, zunächst noch reversibel geschädigte Zone verfällt einer Nekrose.

Das Ziel der durchgeführten Versuche bestand in der Klärung der Frage des Einflusses von Natriumnitroprussid, einer in ihrer Wirkung innervationsunabhängigen, selektiv die glatte Gefäßmuskulatur relaxierenden Substanz auf die Haemodynamik. Der Schwerpunkt lag dabei auf der Coronardurchblutung im cardiogenen Schock. Bedingt durch die sehr aggressive Präparation, den großen technischen Aufwand und den damit verbundenen Schwierigkeiten konnten, wie erwähnt, nicht alle Parameter zu allen Versuchsstadien gleichzeitig registriert werden. Außerdem resultiert eine relativ große Streubreite der ermittelten Werte. Signifikante Änderungen der Ausgangssituation ergaben sich relativ selten. Die Ergebnisse können jedoch in ihrer Tendenz durchaus Hinweise geben.

Bei ungeschädigtem Herzen kam es trotz der durch Natriumnitroprussid erzeugten peripheren Widerstandsabnahme und dem dadurch bedingten niedrigeren mittleren Aortendruck zu einer Zunahme der Coronardurchblutung um maximal 2,3 ml/min, obwohl es gleichzeitig zu einer Steigerung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes gekommen ist. Durch die Reduktion des afterload verringerte sich die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit analog dem linksventrikulären systolischen Druck geringfügig. Die Flow-Rate in der Arteria femoralis sank trotz der geforderten peripheren Vasodilatation in Abhängigkeit zur Senkung des arteriellen Mitteldruckes; es resultierte also keine Steigerung der peripheren Durchblutung. Diese Tatsache deutet auf eine negativ-inotrope Wirkung von Natriumnitroprussid hin; unter Natriumnitroprussid-Infusion stieg auch der linksventrikuläre enddiastolische Druck kontinuierlich an. Die beobachtete deutliche Steigerung des coronaren Blutflusses ist wohl als Folge einer Dilatierung der Herzkranzgefäße zu deuten, hervorgerufen durch eine Relaxierung der glatten Muskulatur dieser Gefäße durch Natriumnitroprussid. Dessen Wirkung setzte rasch ein, das Maximum der haemodynamischen Auswirkung war jeweils nach 90 - 180 s zu verzeichnen. Damit können die in der Literatur gemachten Angaben (117, 118) über Wirkungseintritt und Wirkungsdauer bestätigt werden. Die Steigerung des Füllungsdruckes und damit des preload ist offenbar Folge der zunehmenden Herschädigung durch die aggressive Präparation, denn im Gegensatz zu allen anderen Parametern, die sich 5 min nach Infusionsstop wieder den Ausgangswerten angeglichen hatten, stieg LVEDP nach vorübergehendem Abfall weiter an.

Im cardiogenen Schock kam es unter Einfluß von Natriumnitroprussid zu einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes von 53 mm Hg um maximal 24 mm Hg. LVSP verringert sich nahezu parallel zu MAP. LVEDP als der die myocardiale Komponente des Coronarwiderstandes ausmachende Faktor veränderte sich nach kurzem Absinken nur geringfügig gegenüber dem Ausgangswert. Trotzdem kam es zu einem besonders starken Abfall der Coronardurchblutung in allen Versuchen. Diese negative Auswirkung verläuft anfangs zögernd, dann jedoch sehr ausgeprägt. Die periphere Durchblutung schwankt in geringen

Abweichungen um den Ausgangspunkt. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit verringerte sich deutlich. Nach Ende der Infusion stiegen die Parameter dp/dt_{max}, LVSP, MAP und AFBF wieder an, wobei sie mit Ausnahme von AFBF und CBF fast wieder Ausgangsniveau erreichten. LVEDP fiel weiter ab bis unter Ausgangswert, offenbar als Ausdruck einer Wiederzunahme der Inotropie. Der Blutfluß in der linken Coronararterie blieb auf niedrigem Niveau. Die deutliche Abnahme des Flow in der linken Coronararterie ist wohl dadurch zu erklären, daß im cardiogenen Schock durch Myocardinfarkt die Coronararterien maximal dilatiert sind und keine weitere Widerstandsabnahme durch Natriumnitroprussid zulassen. Daher kann sich ein Abfall des mittleren Aortendruckes nur negativ auf die Coronardurchblutung auswirken, selbst wenn sich der den myocardialen Anteil des coronaren Widerstandes bildende Faktor LVEDP nicht wesentlich verschlechtert. Die teilweise deutliche Verschlechterung der peripheren Durchblutung nach Absetzen des Natriumnitroprussid ist vermutlich Folge der zunehmenden Herzinsuffizienz durch die Myocardischämie.

Im cardiogenen Schock mit Einsatz des dem linken Ventrikel parallel-geschalteten Bypass ließen sich ausreichende mittlere Aortendrucke aufrecht erhalten. Entsprechend höher lag der Ausgangswert für den Flow im r. circumflexus. Der Druckabfall unter NPN ist weniger ausgeprägt als ohne LVB. Parallel zur Reduktion des mittleren Aortendrucks verläuft ebenso eine mäßige Verringerung des coronaren Blutflusses. Der linksventrikuläre systolische Druck blieb annähernd konstant, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit nahm geringfügig ab, LVEDP ging zurück. Dies spricht für die Effektivität des Assist-Systems; der linksventrikuläre Bypass hatte demnach weitgehend die Funktion des linken Ventrikels übernommen. AFBF verringerte sich parallel zu MAP. Bei Versuchsende, nach Absetzen von Natriumnitroprussid, (bei einem von 3 auswertbaren Versuchen bestand Kammerflimmern) waren die Parameter dp/dt_{max}, LVSP, MAP und AFBF weiter rückläufig, daher mußte der Anstieg von CBF auf die Perfusion der Aorta durch das Assist-System zurückzuführen sein.

Insgesamt läßt sich aus den Ergebnissen dieser Versuchsreihe schließen, daß Natriumnitroprussid unter den Versuchsbedingungen mit seiner peripher vasodilatierenden Wirkung nur bei nicht vorgeschädigten Herzen auch eine Steigerung der coronaren Durchblutung bewirkt. Entscheidend scheint nach diesen Versuchen der mittlere Aortendruck zu sein. Bei nicht vorgeschädigten Herzen sind die Coronararterien offensichtlich in der Lage, auf Natriumnitroprussid mit einer Vasodilatation zu antworten. Bei cardiogenem Schock sind die Coronararterien offenbar schon maximal dilatiert, eine weitere Abnahme des Coronarwiderstandes tritt nicht ein; die myocardiale Komponente des Coronarwiderstandes, nämlich die Spannung des Myocards in der coronarwirksamen Diastole, veränderte sich nur unwesentlich. Im 2. und 3. Versuchsstadium betrug die Reduktion des mittleren Aortendrucks jeweils ca. 20 mm Hg, jedoch bei einem Ausgangsdruck von 52 mm Hg in der 2. Versuchsphase und 67 mm Hg in der 3. Versuchsphase. Der Rückgang der Coronardurchblutung unter Natriumnitroprussid war bei höherem Ausgangsdruck relativ geringer als bei niedrigerem Ausgangsdruck. Dieses Ergebnis läßt sich durchaus mit denen von FRANCIOSA et al. (34) vereinbaren. Dieser fand bei durch Injektion von Quecksilber erzeugtem akuten Myocardinfarkt trotz unter Natriumnitroprussid beobachteter Reduktion des mittleren Aortendrucks um 33 % eine Erhöhung des Coronarsinusblutflusses. Jedoch lagen die Ausgangswerte des mittleren aortalen Druckes bei 145 mm Hg. Solange also die im cardiogenen Schock zunächst vorhandene Zentralisation des Kreislaufs noch nicht aufgehoben ist, kann eine Verringerung des Widerstandes in der Peripherie und damit des afterload eine Verbesserung der Funktion des Myocards und der Coronardurchblutung bewirken. Ist die Zentralisation jedoch aufgehoben, das heißt der mittlere Aortendruck schon abgefallen, kann eine Verringerung desselben keine Verbesserung der Myocardfunktion mehr bewirken, sondern nur eine Verschlechterung der coronaren und peripheren Durchblutung. Zeichen einer direkten Einwirkung auf das Myocard fanden sich nicht. Die Veränderungen von LVSP und dp/dt_{max} verliefen annähernd parallel zu denen des mittleren Aortendrucks.

D. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde duch sukzessive Coronarligaturen an 12 durch Pentobarbital narkotisierten Hunden ein experimenteller cardiogener Schock erzeugt. Der Schwerpunkt der Beobachtungen lag auf der Coronardurchblutung. Die peripher relaxierende Wirkung von Natriumnitroprussid zeigte sich an einem nahezu parallel verlaufenden Abfall des mittleren Aortendrucks, des linksventrikulären systolischen Drucks und der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit. Lediglich bei nicht vorgeschädigten Herzen war bei einem Ausgangswert für den mittleren Aortendruck von 73 mm Hg trotz eines Abfalles desselben eine Steigerung der Coronardurchblutung zu verzeichnen. Im cardiogenen Schock sowie unter Zuschaltung des linksventrikulären Bypass sind die Ausgangswerte für den mittleren aortalen Druck erheblich niedriger. Eine weitere Reduktion durch Natriumnitroprussid-Einwirkung führte dementsprechend zu einer Abnahme der Coronardurchblutung. Entscheidend für eine sinnvolle therapeutische Anwendung von Natriumnitroprussid im cardiogenen Schock scheint demnach zu sein, daß die Zentralisation des Kreislaufes noch nicht aufgehoben ist. Die beobachteten Veränderungen sind nur teilweise statistisch signifikant, die tendenziellen Veränderungen geben jedoch deutliche Hinweise.

E. Literaturverzeichnis

1. ABDULLA, W.; FREY, R.:
Hochdruck und Anaesthesie.
Münch. med. Wochenschr. 119 (1977): 1063

2. AGRESS,C.M.; ROSENBURG, M.J.; JACOBS, H.I.; BINDER, M.J. SCHNEIDERMAN, A. and CLARK, W.G.:
Protracted shock in the closed-chest dog following coronary embolization with graded microspheres.
Am. J. Physiol. 170 (1952): 536

3. ALLEN, H.M.; DANZIG, R. and SWAN, H.J.C.:
Incidence and significance of relative hypovolemia as a cause of shock associated with acute myocardial infarction.
Circulation 36 (1967): II-50

4. ALONSO, D.R.; SCHEIDT, H.; POST, M. and KILLIP, Th.:
Patho-physiology of cardiogenic shock. Quantification of myocardial necrosis, clinical, pathologic and electro-cardiographic correlations.
Circulation 48 (1973): 588

5. BACANER, M.B.; LIOY, F. and VISSCHER, M.B.:
Induced changes in heart metabolism as a primary determinant of heart performance.
Am. J. Physiol. 209 (1965): 519

6. BASTRON, R.D.; KALOYNIDES, G.J.:
Effect of sodium nitroprusside on function in the isolated and intact dog kidney.
J. Pharmacol. Exp.Ther. 181 (1972): 244

7. BERK, J.L.; HAGEN, J.F.; BEYER, J.F. an NIAZMAND, R.:
The effect of epinephrine on arteriovenous shunts in the pathogenesis of shock.
Surg. Gynec. Obstet. 124 (1967): 347

8. BERNSMEIER, A.:
Neue Ergebnisse über den Coronarkreislauf der Menschen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69 (1963):536

9. BINDER, M.J.; RYAN jr.; MARCUS, St.; MUGLER jr. F.; STRANGE, D. and AGRESS, C.M.:
Evaluation of therapy in shock following acute myocardial infarction.
Am. J. Med. 18 (1955): 622

10. BLALOCK, A.:
Principles of Surgical Care, Shock and other Problems.
In: G.T. SHIRES, CH.J. CARRICO and P.C. CANIZARO: Shock.
W.B. Saunders Comp.
Philadelphia-London-Toronto 1973

11. BLEIFELD, W.:
Pathophysiologie des cardiogenen Schocks beim Herzinfarkt.
Intensivmedizin 1o (1973): 241

12. BLEIFELD, W.; MATHEY, D.; HANRATH, P.; BUSS, H. und EFFERT, S.:
Serienuntersuchungen der Kreatininphosphokinase zur intravitalen Bestimmung der Infarktgröße.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 40 (1974): 449

13. BÖBEL, M.:
Persönliche Mitteilungen (1977)

14. BOXER, G.E. and RICKARDS, J.C.:
Studies on the metabolicm of the carbon of cyanide and thiocyanate.
Arch. Biochem. 39 (1952): 7

15. BREDIN, K.; EHRLY, A.M.; FECHLER, L.; FRICK, D., KÖNIG, H.; KRAFT, H.; KRAUSE, H.; KRYZWANEK, H.J.; KUTSCHERA, J.; LÖSCH, H.W.; LUDWIG, O.; MIKAT, B.; RAUSCH, F.; ROSENTHAL, P.; SARTORY, S.; VOIGT, G. und WYLICIL, P.:
Die Kurzzeitfibrinolyse beim akuten Myokardinfarkt.
Dtsch. Med. Wochenschr. 98 (1973): 861

16. BRETSCHNEIDER, H.J.:
Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie.
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 30 (1964): 11

17. BRETSCHNEIDER, H.J.:
Physiologie des Coronarkreislaufes.
In: Nauheimer Fortbildungslehrgänge 27 (1961): 34

18. BRETSCHNEIDER, H.J.; COTT, L.A.; HENSEL, I.; KETTLER, D. und MARTEL, J.:
Ein neuer komplexer haemodynamischer Parameter aus 5 additiven Gliedern zur Bestimmung des O_2-Bedarfs des linken Ventrikels.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 319 (1970): R 14

19. CARVALHO, M.; VYDEN, J.K.; BERNSTEIN, H.; GOLD, H. and CORDAY, E.:
Hemodynamic effects of 3-hydroxytyramine (dopamine) in experimentally induced shock.
Am. J. Cardiol. 23 (1969): 217

20. CHENVECHAI, C.; EFFLER, A.B.; LOOP, F.O.; GROVES, L.K., SHELDON, W.C., RAZAN, M. and SONES, F.M.:
Emergency myocardial revascularization.
Am. J. Cardiol. 31 (1973): 125

21. COHN, L.H.; GORLIN, R.; HERMAN, M.V. and COLLINS jr. J.J.:
Aorto-coronary bypass for acute coronary occlusion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 (1972): 503

22. COHN, J.D.; GREENSPAN, M.; GOLDSTEIN, C.R.; GUDWIN, A.L.; SIEGEL, J.H. and DEL GUERICO, L.R.M.:
Arteriovenous shunting in high cardiac output shock syndroms.
Surg. Gynec. Obstet. 127 (1968): 282

23. COHN, J.N.; MATHEW, K.J.; FRANCIOSA, J.A.; SNOW, J.A.:
Chronic vasodilatator therapy in the management of cardiogenic shock and intractable left ventricular failure.
Ann. Intern. Med. 81 (1974): 777

24. COHN, J.N.; TRISTANI, F.E. and KHATRI, I.M.:
Cardiac and peripheral vascular effects of digitalis in clinical cardiogenic shock.
Am. Heart J. 78 (1969): 318

25. COX, J.L.; MCLAUGHLIN, V.M. and FLOWERS, N.C.:
The ischemic zone surrounding acute myocardial infarction. Its morphology as detected by dehydrogenase staining.
Am. Heart J. 76 (1968): 650

26. CURRY, C.L.; HOSTEN, A.O.:
Current treatment of malignant hypertension.
J.A.M.A. 13 (1975): 1367

27. DEICHMANN, W.B.; GERARDE, H.W.:
Toxicology of Drugs and Chemicals,
New York, Academic Press, 1969

28. DE LARIA, G.A.; JOHANSEN, K.H.; LEVINE, J.D. and BERNSTEIN, E.F.:
Reduction in myocardial ischemia by left ventricular bypass after acute coronary occlusion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 67 (1974): 826

29. DENNIS, C.; GROSZ, C.; WESOLOWSKI, S.A. and CHIU, C.-J.:
External circulatory support in acute heart failure.
J. Cardiovasc.Surg. 5 (1964): 626

30. EICHNA, L.W.:
The treatment of cardiogenic shock: III. The use of isoproterenol in cardiogenic shock.
Am. Heart J. 74 (1967): 848

31. ELLIS P.R. jr.; BAILAS, N.J.; VISKOS, J.D.; WONG, S.H. and HYLAND, J.W.:
Experimental heart failure in dogs.
Arch. Surg. 89 (1964): 299

32. EPPENS, H.:
Sodium nitroprusside in hypotensive anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 45 (1973): 124

33. FONZES-DIACON, H. CARQUET, J.:
Sur la toxicité du nitroprussiate de soude.
Bull.Soc.Chim.29 (1903):638

34. FRANCIOSA, J.A.; NOTARGIACOMO, A.; COHN, J.N.:
Effects of nitroprusside on left ventricular performance and coronary sinus oxygen in experimental acute myocardial infarction
Circulation 45 - 46 (1972) Suppl. II-151/600

35. FRANCIOSA, J.A. GUIHA, N.H. LIMAS, C.J., RODRIGUERA, E. and COHN, J.N.:
Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction.
Lancet 1 (1972): 650

36. FREIS, E.D.; SCHNAPER, H.W.; JOHNSON, R.L. and SCHREINER, G.E.:
Hemodynamic alterations in acute myocardial infarction:
I. Cardiac output, mean arterial pressure, total peripheral resistance, central and total blood volumes, venous pressure and average circulation time.
J. Clin. Invest. 31 (1952): 131

37. GANDER, M.P.; KAZAMIAS, T.M.; HENRY, P. and ROSS jr, J.:
Serial determinations of cardiac output and response to digitalis in patients with acute myocardial infarction.
Circulation 42 (1970): Suppl. III-155

38. GAUER, D.H.:
Kreislauf des Blutes.
In: GAUER, D.H.; KRAMER, K. und JUNG, R.:
Physiologie des Menschen Bd. 3, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1972

39. GEDDES, L.A.; SCHUHMANN, R.E.; HOFF, H.E.; MOORE, A.G. and PETERS, J.L.:
Total maintenance of circulation in the closed-chest animal with ventricular fibrillation.
Cardiovasc. Res. Cent. Bull. 6 (1967): 33

40. GMEINER, R.; RIEDL, J. und BAUMGARTNER, H.:
Effect of sodium nitroprusside on myocardial performance and venous tone.
Eur. J. Pharmacol., 31 (1975): 287

41. GERMON, P.A.; KAZEM, J. and BRADY, L.W.:
Shunting following trauma.
J. Trauma 8 (1968): 724

42. GIBBON jr, J.H.:
Application of a mechanical heart and lung apparature to cardiac surgery.
Minnesota Med. 37 (1954): 171

43. GIFFORD, R.W., jr.:
Treatment of hypertensive emergencies associated with essential hypertension. In: Hypertension. The First Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease, p. 615, ed by Moyer, J.H.
W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1959

44. GIFFORD, R.W., jr.:
Hypertensive emergencies and their treatment.
Med. Clin.North Am. 45: (1961): 441

45. GOLDSTEIN, F. and RIEDERS, F.:
Formation of cyanide in dog and man following administration of thiocyanate.
Am. J. Physiol. 167 (1951): 47

46. GOLDSTEIN, F. and RIEDERS, F.:
Conversion of thiocyanate to cyanide by an erythrocytic enzyme.
Am. J. Physiol. 173 (1953) 287

47. GOODMAN, D.J.; ROSSEN, R.M.; HOLLOWAY,E.L.,; ALDERMAN, E.L.; HARRISON, D.C.
Effect of nitroprusside on left ventricular dynamics in mitral regurgitation.
Circulation 50 (1974): 1025

48. GREGG, D.E.; FISCHER, L.C.:
Blood supply to the heart.
In: Handbook of Physiology, Bd. II
Am. Physiol. Soc., Washington 1963

49. GRIFFITH, G.C.; WALLACE, W.B.; COCHRAN jr, B.; NERLICH, W.E. and FRASHER, W.G.:
The treatment of shock associated with myocardial infarction.
Circulation 9 (1954): 527

50. GROSS, S.G.:
A system of surgery: Pathological Diagnostic, Therapeutique and Operative.
Philadelphia, Lea u. Febiger 1872,zit. N.G.T. SHIRES, Ch.J. CARRICO and P.C. CANIZARO: Shock
W.B. Saunders Comp.
Philadelphia-London-Toronto 1973

51. GUIHA, N.H.; COHN, J.N.; MIKULIC, E.A.; FRANCIOSA, J.A. LIMAS, C.J.:
Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside.
N. Engl. J. Med. 291 (1974): 587

52. GUNNAR, R.M.; LOEB, H.S. and RAHIMTOOLA, S.H.:
Hemodynamic studies in shock with myocardial infarction.
In: GUNNAR, R.M.; LOEB, H.S. and RAHIMTOOLA, S.H.:
Shock in Myocardial Infarction.
Grune und Stratton,New York - London 1974

53. GUZMAN, S.V.; SWENSON, E. and MITCHELL, R.:
Mechanism of cardiogenic shock.
Circulat. Res. 10 (1962): 746

54. HAAN, D. und AUGUSTIN, H.J.:
Therapie des cardiogenen Schocks.
Med. Welt 22 (1971): 1202

55. HARNARAYA , C.; BENNETT, M.A.; PENTECOST, B.L. and BREWER,D.B.:
Quantitative studyof infarcted myocardium in cardiogenic shock.
Br. Heart. J. 32 (1970): 728

56. HAUSS, W.H.; SCHMIDT, G.; WINTER, R. und PAPAVASSILIOU, K.:
Vorschlag zur Therapie des Herzinfarktes im Initialstadium.
Münch. Med. Wochenschr. 116 (1974): 485

57. HEIKINHEIMO, R.; AHRENBERG, P.; HONKAPOHJA, H.; JISALO, E.; KALLIO, V.; KONTTINEN, Y.; LESKINEN, O.; MUSTANIEMI, H.; REINIKAINEN, M.; SIITONEN, L.:
Fibrinolytic treatment in acute myocardial infarction.
Acta med. Scand. 189 (1971): 7

58. HEISS, H.W.; HENSEL, I.; KETTLER, D.; TAUCHERT, M. und BRETSCHNEIDER, H.J.:
Über den Anteil des Coronarsinusausflusses an der Myocarddurchblutung des linken Ventrikels
Z. Kardiol 62 (1973): 593

59. HERMANN, L.:
Über die Wirkung des Nitroprussidnatriums.
Arch. f.d. ges. Physiol, Bonn, 39 (1886): 419

60. HILL, H.E.:
A contribution to the toxicology of sodium nitroprusside.
I. The decomposition and determination of sodium nitroprusside.
Austral. Chem. Inst. J. Proc. 91 (1942): 89

61. HODGMAN, C.D.:
Handbook of Chemistry and Physics, 17th, ed. p. 338, Chemical Rubber Publishing Co., Cleveland, Ohio 1932

62. HOREJSI, J.; KOMARKOVA, A.:
Clin. Chim. Acta 5 (1960): 392

63. JENNINGS, R.B.; BAUM, J.H. and HERDSON, P.B.:
Fine structural changes in myocardial ischemic injury.
Arch. Path. 79 (1965): 135

64. JOHNSON, C.C.:
The actions and toxicity of sodium nitroprusside.
Arch. int. Pharmacodyn. 35 (1929) : 480

65. KATZ, R. and WOLF, C.E.:
Sodium nitroprusside for controlled hypotension and hypertensive emergencies.
In:Highlights of Clinical Anaesthesiology, p. 48, ed. by Mark, L.C., and Ngai, S.H. Harper & Row, New York, 1971

66. KEANEY, N.P.; McDOWALL, D.G.; TURNER, J.CH.; LAUE, J.R.; OKUDA, Y.:
The effects of profound hypotension induced with sodium nitroprusside on cerebral blood flow and metabolism in the baboon.
Br. J. Anaesth. 45 (1973): 639

67. KETTLER, D; BRAUND, U.; GOTT, L.A.; HEISS, W.W.; HENSEL, I.; MARTEL, J.; PASCHEN, K. und BRETSCHNEIDER, H.J.:
Kombinationen von Piritramid und N_2O - ein neues Narkoseverfahren. I. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb. 6 (1971): 329

68. KIEF, H. und BÄR, H.:
Zur experimentellen Pathologie der Ischämie am Herzen.
Med. Welt 25 (1974): 163

69. KORNHAUSER, D.M.; NIES, A.:
Hypertension reviews - Nitroprusside.
J. Tenn.Med. Ass. 67 (1974): 1000

70. KORTEN, K.; PANNING, B.; SPRING, G.:
Nitroprussid-Natrium als Mittel zur intraoperativen kontrollierten Hypotension.
Prakt. Anästh. 9 (1974): 23

71. KÜBLER, W.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Myocardstoffwechsel im Angina-Pectoris-Anfall und beim Herzinfarkt.
Karger, Basel-New York 1969

72. KÜBLER, W.:
Haemodynamische und metabolische Veränderungen beim Angina-Pectoris-Anfall.
Z. Kreislaufforsch. 61 (1972): 769

73. KUHN, L.A.:
Shock in myocardial infarction: medical treatment.
Am. J. Cardiol. 26 (1970): 578

74. KRUG, A.:
The extent of ischemic damage in the myocardium of the cat after permanent and temporary coronary occlusion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 60 (1970): 242

75. LAKS, M.; CALLIS, G. and SWAN, H.J.C.:
Hemodynamic effects of low doses of norepinephrine in the conscious dog.
Am. J. Physiol. 220 (1971): 171

76. LANG, K.:
Die Rhodanbildung am Tierkörper.
Biochem. Z. 259 (1933): 243

77. LEFEMINE, A.A.; FLESSAS, A. and MOON, H.S.:
Left ventricular bypass for ventricular failure.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 65 (1973): 758

78. LILLEHEI, R.C.; LONGERBEAM, J.K.; BLOCH, J.H. and MANX, W.G.:
The nature of irreversible shock: experimental and clinical observation.
Ann. Surg. 160 (1964): 682

79. LOEB, H.S.; GUNNAR, R.M.; PIETRAS, R.J. and TOBIN jr, J.R.:
Relationships between central venous and left ventricular filling pressures prior to and during treatment of shock.
Am. J. Cardiol. 23 (1969): 125

80. LOEB, H.S.; GUNNAR, R.M. and RAHIMTOOLA, S.H.:
Pharmacologic agents in support of the circulation.
In: R.M. GUNNAR, H.S. LOEB and S.H. RAHIMTOOLA:
Shock in Myocardial Infarction.
Grune und Stratton , New York-London, 1974

81. LOEB, H.S.; PIETRAS, R.J.; TOBIN jr, J.R. and GUNNAR, R.M.:
Hypovolemia in shock due to acute myocardial infarction.
Circulation 40 (1969): 653

82. LOEB, H.S.; RAHIMTOOLA, S.H.; ROSEN, K.M.; SINNO, M.Z.;
CHUQUIMIA, R. and GUNNAR, R.M.:
Assessment of left ventricular function after acute
myocardial infarction by plasmavolume expansion.
Circulation 47 (1973): 720

83. LOEB, H.S.; WINSLOW, E.B.J.; RAHIMTOOLA, S.H.; ROSEN, K.M.
and GUNNAR, R.M.:
Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock
Circulation 44 (1971): 163

84. LUTIER, F., DUSOLEI, P. and DE MONTGROS, J.
Action de l'hydroxycobalamine à dose massive dans
l'intoxication aiguë au cyanure
Arch. Med. Prof. 32 (1971): 683

85. MANI, M.K.:
Nitroprusside revisited.
Br. Med. J. 3 (1971) 407

86. MAROKO, P.R.; KJEKSANS, J.K.; SOBEL, B.E.; WATANABE, T.;
COVELL, J.W.; ROSS jr, J. and BRAUNWALD, E.:
Factors influencing infarct size following experimental
artery occlusion.
Circulation 43 (1971): 67

87. MESSMER, K. und SUNDER-PLASMANN, L.:
Schock.
In: Th. O. LINDENSCHMIDT:
Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie.
2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1975

88. MILLER, D.R. and ASHCRAFT, W.:
Prolonged total left ventricular bypass in dogs.
Arch. Surg. 108 (1974): 195

89. MILLER, D.R.:
Comparative effects of left atrial or left ventricular bypass on coronary sinus flow and oxygen usage in dogs.
Ann. Surg. 179 (1974): 830

90. MILLER, R.R.; VISMARA, L.A.; WILLIAMS, D.O.; WILLIAMS, R.; AMSTERDAM, E.A.; MASON, D.T.:
Improved hemodynamics and reduced regurgitant volume in severe aortic insufficiency by ventricular unloading with nitroprusside.
Circulation 51 + 52 (1975): Suppl. II-218/862

91. MIR, M.A.; REES, S.; YAHYA, A.M.; WILLIAMS, J.O. and REEVERS, T.L.:
Clinical appraisal of shock following acute myocardial infarction.
Cardiology 59 (1974): 69

92. MORACA, P.P., BITTE, E.M.; HALE, D.E.; WASMUTH, C.E. and POUTASSE, E.F.:
Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent.
Anaesthesiologie 23 (1962): 193

93. MORAN, N.C.:
Evaluation of the pharmacologic basis for the therapy of circulatory shock.
Am. J. Cardiol. 26 (1970): 570

94. MORRIS J.J.; TAFT, C.V.; WHALEN, R.E. and MCINTOSH, H.D.:
Digitalis and experimental myocardial infarction.
Circulation 35/36 (1967): II-191

95. MUELLER, H.; AYRES, S.M. and GRACE, W.J.:
Effects of propranolol and l-norepinephrine in acute myocardial infarction in man.
Am. J. Cardiol. 29 (1972): 282

96. MUELLER H. and AYRES, St. M.:
Myocardial metabolism in shock following acute myocardial infarction.
In: R.M. GUNNAR; H.S. LOEB and S.H. RAHIMTOOLA:
Shock in Myocardial Infarction.
Grune und Stratton , New York-London, 1974

97. MUELLER, H. GREGORY, J.J. GIANELLI jr, S. and AYRES, S.M.:
Systemic hemodynamic and myocardial metabolism effects of isoproterenol and angiotensin after open-heart surgery.
Circulation 42 (1970): 491

98. MUSHETT, C.W.; KELLY, K.L.; BOXER, G.E. and RICKARDS, J.C.:
Experimental Biology and Medicine, 81 (1952): 234

99. NAGER, F.; LICHTLEN, P.; RÖSSLI, R.; STEINBRUNN, W. GUTSCHMIDT, A.; REUTTER, F.; BLANKART, R.; REICHMUTH, J.; BURGER, H.; AFFOLTER, H.; DEBRUNNER, F.; RITZ, R.; NEHLINGER, A. und MEYER, H.A.:
Cardiogener Schock nach Myocardinfarkt.
Dtsch. Med. Wochenschr. 94 (1969): 1640

100. NOUROK, D.S.; GLASSOCK, R.J.; SOLOMON, D.H., and MAXWELL, M.H.:
Hypothyroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy.
Am. J. Med. Sci. 248 (1964): 129

101. NOUROK, D.S.; GWINUP, G. and HAMWI, G.J.:
Phentolamine-resistant pheochromocytoma treated with sodium nitroprusside.
J.A.M.A. 183 (1963): 841

102. PAGE, D.L.; CAULFIELD, J.B.; KASTOR, J.A.; DE SANCTIS, R.W. and SANDERS, C.A.:
Myocardial changes associated with cardiogenic shock.
New Engl. J. Med. 285 (1971): 133

103. PAGE, I.H.; CORCORAN, A.C.; DUSTAN, H.P. and KOPPANYI, T.:
Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients.
Circulation 11 (1955): 188

104. PALMER, R.F.; LASSETER, K.C.:
Drug Therapy: Sodium Nitroprusside.
New Engl. J. Med. 292 (1975): 294

105. PARMLEY, W.W.; CHATTER jr, K.; CHARNZI, J.; SWAN, H.J.C.:
Hemodynamic effects of noninvasive systolic unloading (Nitroprusside) and diastolic augmentation (External Counterpulsation) in patients with acute myocardial infarction
Am. J. Card. 33 (1974): 319

106. PERRET, C.; GAROAZ, J.P.; REYNAERT, M.; GRIMBERT, F. and ENRICO, J.F.:
Phentolamine for vasodilator therapy in left ventricular failure complicating acute myocardial infarction. Hemodynamic study.
Br. Heart J. 37 (1975): 640

107. PINES, K.L. and CRYMBLE, M.M.:
In vitro conversion of thiocyanate to cyanide in the presence of erythrocytes.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 81 (1952): 160

108. PIPER, J.K.; CALLEN, J.P.; SODERSTROM, R.M.; MCLEAN, J.A.:
Letter: N. Engl. J. Med. 282 (1975): 1081

109. POP, T. BLEIFELDT, W.; EFFERT, S.:
Einfluß der Asynergie auf die Haemodynamik beim Infarkt.
Med. Welt 25 (1974): 1114

110. POPOV, V.G. LAZUTIN, K.K. BESKROVNOVA, N.N.; ZHELNOV, V.V.; BELYAKOV, K.F.; GERASIMOVA, O.B.; SHERSTYNK, N.A.:
Changes in the contractile function of the heart, metabolism and ultrastructure of the myocardium in the border-line areas of experimental myocardial infarction
Kardiologiia 14 (1974): 73

111. RACKLEY, C.E. and RUSSEL jr., R.O.:
Left ventricular function in acute myocardial infarction and its clinical significance.
Circulation 45 (1972): 231

112. RAFF, W.K.; KOSCHE, F.; GOEBEL, H. und LOCHNER, W.:
Die extravasale Komponente des Coronarwiderstandes mit steigendem linksventrikulären Druck.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 333 (1972): 352

113. RAFF, W.K. und LOCHNER, W.:
Intra- und extravasaler Coronarwiderstand.
In: H. ROSKAMM und H. REINDELL:
Das chronisch kranke Herz.
Schattauer, Stuttgart - New York 1973

114. RAFF, W.K.; KOSCHE, F. und LOCHNER, W.:
Extravasale Komponente des Coronarwiderstandes und Coronardurchblutung bei steigendem enddiastolischen Druck.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 327 (1971): 225

115. RATSHIN, R.A.; RACKLEY, C.E. and RUSSEL jr., R.O.:
Hemodynamic evaluation of left ventricular function in shock complicating myocardial infarction.
Circulation 45 (1972): 127

116. RATSHIN, R.A.; RUSSEL jr, R.O. and RACKLEY, C.E.:
Cardiocirculatory response to digoxin in uncomplicated and complicated acute myocardial infarction.
Circulation 43/44 (1971): II- 215

117. ROSS, G. COLE, P.V.:
Some cardiovascular actions of sodium nitroprusside in the dog.
Br. J. Anaesth. 45 (1973): 120

118. ROW, G.G.; HENDERSON, R.H.:
Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside.
Am Heart J. 87 (1974): 83

119. RUTISHAUSER, W.; KRAYENBÜHL, H.P.; WIRTZ, P.; LÜTHY, E.:
Kreislauf.
In: Klinische Pathophysiologie von W. Siegenthaler, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 480
Thieme, Stuttgart 1973

120. SARNOFF, St.J. and BERGLUND, E.:
Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog.
Circulation 9 (1954): 706

121. SARNOFF, S.J.; CASE, R.B.; WAITHE, P.E. and ISAACS, J.P.:
Insufficient coronary flow and myocardial failure as a complicating factor in late hemorrhagic shock.
Am. J. Physiol 176 (1954): 439

122. SCHEIDT, St.; ASCHEIM, R. and KILLIP, T.:
Shock after acute myocardial infarction.
A clinical and hemodynamic profile.
Am. J. Cardiol. 26 (1970): 556

123. SCHMUTZLER, R.; VAN DE LOO, J.; SCHNEIDER, B.; BERGHOFF, A.; FRITZE, E.; GEBAUER, D.; GILLMANN, H.; GROSSER, K.D.; HECKNER, F.; KÄSTNER, W.; KÖRTGE, P.; ORTH, H.F.; PEZOLD, F.A.; POLIWODA, H.; PRAETORIUS, F. and ZEKORN, D.:
Fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction.
2nd German-Suisse cooperative study.
Ann. Intern. Med. (1973)

124. SHELL, W.E. and SOBEL, B.E.:
Infarct size index. An effective predictor of prognosis after myocardial infarction.
Circulation 48 (1973): IV-39

125. SIDGWICK, N.V.:
Chemical Elements and Their Comounds, vol. 2, p. 1343
Oxford University Press, London 1950

126. SIMEONE, F.A.:
Shock.
In: Christophers Textbook of Surgery.
W.B.Saunders Comp., Philadelphia 1964

127. SIRAK, H.D.; ELLISON, E.H. and ZOLLINGER, R.M.:
Cardiotomy into an empty left ventricle.
Surg. 28 (1950): 225

128. SONNENBLICK, E.H.:
The determinants of O_2 consumption of the heart.
In: H. REINDELL; J. KEUL und E. DOLL:
Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik.
Thieme, Stuttgart 1968

129. STANSEL jr, H.C. and TANAE, H.:
Experimental studies of total left ventricular bypass achieved by extracardiac cannulation.
Surg. 71 (1972): 76

130. STUCKEY, J.H.; NEWMAN, M.M.; DENNIS, C.; BERG, E.H.; GOLDMAN, S.E.; FRIES, C.C.; KARLSON, K.E.; BLUMENFIELD, M.; WEITZNER, S.W. BINDER, L.S. and WINSTON, A.:
The use of the heart-lung mashine in selected cases of acute myocardial infarction.
Surg. Forum 8 (1957): 342

131. STYLES, M.; COLEMAN, A.J. and LEARY, W.P.:
Some hemodynamic effects of sodium nitroprusside.
Anesthesiology 38 (1973): 173

132. SWAN, H.J.C.; FORRESTER, J.S.; DIAMOND, G.; CHATTERJEE, K. and PARMLEY, W.W.:
Hemodynamic spectrum of myocardial infarction and cardiogenic shock.
A. conceptual model,
Circulation 45 (1972): 1097

133. TAUCHERT, M.:
Wert und Grenzen klinischer Coronardurchblutungsmessungen.
Klin. Wochenschr. 53 (1975): 691

134. TAYLOR, T.H.; STYLES, M. and LAMMING, A.J.:
Sodium nitroprusside as a hypotensive agent in general anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 42 (1970): 859

135. TUZEL, I.H.:
Sodium nitroprusside: A review of its clinical effectiveness as a hypotensive agent.
J. Clin. Pharm. 14 (1974): 491

136. TUTZEL, I.; LIMJUCO, R.; KAHU, D.:
Sodium nitroprusside in hypertensive emergencies.
Curr. Ther. Res. 17 (1975): 95

137. VERAGUT, U. SIEGENTHALER, W.; GRUBER, U.F.:
Schock.
Klinische Pathophysiologie, thrg: W. Siegenthaler, 2. Auflage S. 594, Thieme, Stuttgart 1973

138. VERSTRAETE, M.; AMERY, A. and VERMYLEN, J.:
Streptokinase in recent myocardial infarction: A controlled multicentre trial.
Br. Med. J. 3 (1971): 325

139. VESEY, C.J.; COLE, P.V.; LINNELL, J.C.; WILSON, J.:
Some metabolic effects of sodium nitroprusside in man.
Br. Med. J. 2 (1974): 140

140. WENDE, W.; STÜHLEN, H.W.;MEYER, J.; BLEIFELDT, W.; HOLZHÜTER, H. und WENZEL, E.:
Die Größe des akuten experimentellen Herzinfarktes unter Streptokinaseinduzierter Fibrinolyse.
Klin. Wochenschr. 53 (1975): 755

141. WIGGERS, C.J.:
Present status of shock problem.
Physiol. Res. 22 (1942): 74

142. WILBRANDT, R.; PIEHL, W.; NEUHAUS, G.; FREYLAND, M.D.; FREUND, H.W.; GÖRING, H.J.; BEHRENBECK, D.W. und FRITZ, K.W.:
Die Behandlung hypertoner Krisen mit Natriumnitroprussid.
Dtsch. Med. Wochenschr. 95 (1970): 1822

143. WILDSMITH, J.A.W.; MARSHALL, R.L.; JENKINSON, J.L.; MCRAE W.R.; SCOTT, D.B.:
Hemodynamic effects of sodium nitroprusside during nitrous oxide/Halothane Anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 45 (1973): 71

144. WITTEVEEN, S.A.G.J.; HEMKER, H.C.; HOLLAAR, L. and HERMENS, W.Th.:
Quantitation of infarct size in man by means of plasma enzyme levels.
Br. Heart. J. 37 (1975): 795

145. ZWART, H.H.J.:
Complete left heart bypass without thoracotomy, an experimental study in dogs.
Thesis (S.O.L.), Amsterdam 1966

146. ZWART, H.H.J.; KRALIOS, A.; KWAN-GETT, C.S.; BACKMAN, P.K.; FOOTE, J.L.; ANDRADE, J.D.; CALTON, F.M.; SCHOONMAKER, F. and KOLFF, W.J.:
First clinical application of transarterial closed-chest left ventricular (TaCLV) bypass.
Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs 16 (1970): 386

F. Lebenslauf

Am 29. 3. 1950 wurde ich als 3. Kind des Rechtsanwaltes und Notars Dr. Heinz Bölefahr und seiner Frau Paula, geb. Strathaus geboren.

Besuch der Volksschule 1956 - 1960.

Neusprachliches Gymnasium Martinum Emsdetten 1960-1969 mit Abitur als Abschluß.

1970-1971 ziviler Ersatzdienst als OP-Pfleger.

Studienbeginn 1971 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Wechsel zur Universität Würzburg 1972.

1975-1976 Studium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Approbation Oktober 1978 nach drittem Abschnitt des Staatsexamens an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Beginn mit der Dissertation 1977.

Seit November 1978 arbeite ich als Assistent der chirurgischen Abteilung der Kinderklinik St. Augustin (Chefarzt Prof. Dr. med. G. Hollmann). Ich beabsichtige, meine Ausbildung zum Arzt für Chirurgie fortzuführen und abzuschließen.